



PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁵ : C07D 257/02, A61K 49/00, 49/04</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 94/27977 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 8. December 1994 (08.12.94)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP94/01376 (22) Internationales Anmeldedatum: 29. April 1994 (29.04.94) (30) Prioritätsdaten: P 43 18 369.7 28. Mai 1993 (28.05.93) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-13342 Berlin (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): PLATZEK, Johannes [DE/DE]; Clayallee 64, D-14195 Berlin (DE). RADÜCHEL, Bernd [DE/DE]; Gollanczstrasse 132, D-13465 Berlin (DE). NIEDBALLA, Ulrich [DE/DE]; Gosslerstrasse 28A, D-14195 Berlin (DE). WEINMANN, Hanns-Joachim [DE/DE]; Westhofener Weg 23, D-14129 Berlin (DE). BAUER, Hans [DE/DE]; Wendelsteinweg 24, D-12107 Berlin (DE). ROTH, Klaus [DE/DE]; Teltower Damm 37b, D-14167 Berlin (DE).</p>		<p>(81) Bestimmungsstaaten: CA, JP, NO, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht.</p>
<p>(54) Title: USE OF MACROCYCLIC METAL COMPLEXES AS TEMPERATURE PROBES</p>		
<p>(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON MAKROCYCLISCHEN METALLKOMPLEXEN ALS TEMPERATURSONDEN</p>		
<p>(57) Abstract</p>		
<p>The invention concerns the use, as temperature probes, of macrocyclic metal complexes consisting of a complexing agent of the formula I, in which n, R¹, R², R³ and A are defined differently, plus at least one metal ion with an atomic number of 21 to 29, 42, 44 or 57 to 70.</p>	<div style="text-align: center;"> <p style="text-align: right;">(I)</p> </div>	
<p>(57) Zusammenfassung</p>		
<p>Die Erfindung betrifft die Verwendung von makrocyclischen Metallkomplexen, bestehend aus einem Komplexbildner der Formel (I) und mindestens einem Metallion eines Elementes der Ordnungszahlen 21-29, 42, 44 oder 57-70, worin n, R¹, R², R³ und A unterschiedliche Bedeutung haben, als Temperatursonden.</p>		

574700

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

Verwendung von makrocyclischen Metallkomplexen als Temperatursonden

Die Erfindung betrifft den in den Patentansprüchen gekennzeichneten Gegenstand, das
5 heißt, die Verwendung von makrocyclischen Metallkomplexen als Temperatursonden in
der NMR-Diagnostik.

Mit Hilfe moderner diagnostischer Methoden gelingt es kleinste morphologische
Strukturen mit einer Auflösung darzustellen, die der von Gewebeschnitten aus
10 Anatomielehrbüchern nahekommt. Diese enorm hohe Auflösung wird zum einen durch
eine ständig verbesserte Gerätetechnik, zum anderen aber auch durch den Einsatz von
Kontrastmitteln erreicht. Es gelingt jedoch mit den verschiedenen bekannten Methoden,
wie Ultraschall-, der Röntgen-Diagnostik, der Nuklearmedizin und selbst der Kernspin-
tomographie nicht, Informationen über den stoffwechselphysiologischen Zustand eines
15 Gewebes des lebenden Organismus zu erhalten. Für eine genauere Diagnose und
insbesondere für eine Planung und Verlaufskontrolle eines therapeutischen Einsatzes ist
jedoch diese Kenntnis von erheblicher Bedeutung, da eine optimale Therapie nur dann
erfolgreich sein kann, wenn frühzeitig eine Aussage über deren Wirkung möglich ist.

20 Es ist bekannt, daß ein wichtiger Faktor der stoffwechselphysiologischen Aktivität die
Temperatur ist. Die Bestimmung dieser Gewebe-Temperatur führt zu wichtigen Aussagen
über Funktion und Zustand der Zellen, so daß es wünschenswert ist, Orte zu lokalisieren,
die eine von der Normalkörpertemperatur abweichende Temperatur haben. Dadurch ist es
möglich, pathologisch verändertes Gewebe zu identifizieren und ggf. eine Therapie
25 vorzunehmen.

Die Körpertemperatur ist ein Produkt der Aktivität des Energiestoffwechsels und unterliegt
vielfältigen Einflüssen.

30 Der Blutfluß stellt eine wesentliche Einflußgröße der lokalen Gewebetemperatur dar, durch den
der Körper versucht, ständig auftretende Temperaturgefälle auszugleichen [K. Brück,
Wärmehaushalt und Temperaturregelung, in: Physiologie des Menschen, R.F. Schmidt G. Thews
(Hersg.), Springer Verlag, 23. Auflage, 1987]. Die Temperaturmessung bietet daher eine
Möglichkeit, lokale Mehr- (z.B. bei Entzündungen) oder Minderdurchblutungen (z.B. in
35 ischämischen Gebieten) eines Gewebes gegen seine gesunde Umgebung abzugrenzen.

Bei der Hyperthermiebehandlung von Tumorerkrankungen ist die Messung der
Gewebetemperatur eine wichtige Kenngröße zur Verlaufskontrolle der Bestrahlung. Bislang

können dafür nur invasive Methoden genutzt werden [P. Fessenden, Direct Temperature Measurement, in: Hyperthermia in Cancer Treatment, Cancer Research, 44 (Suppl.), 4703s-4709s, 1984].

- 5 Es ist nun bekannt, daß die chemische Verschiebung von Signalen in der in-vitro NMR-Spektroskopie auch eine Funktion der Temperatur ist. Dieser Einfluß wird durch inter- und intramolekulare Wechselwirkungen hervorgerufen. In der hochauflösenden NMR Spektroskopie bestimmen intermolekulare Wechselwirkungen z.B. mit dem Lösungsmittel ganz entscheidend die chemische Verschiebung. Die Solvation des untersuchten
- 10 Moleküls, einschließlich zwischenmolekularer Aggregation und Wasserstoffbrückenbildung, ist stark von der Temperatur abhängig. Wasserstoffbrückenbindungen werden bei höheren Temperaturen aufgebrochen und ändern damit die chemische Umgebung der Atomkerne. Bei Substanzen, die starke intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen ausbilden, ist der Temperaturkoeffizient der chemischen
- 15 Verschiebung besonders groß. Mit Hilfe von Eichkurven kann dann die Temperatur aus der experimentell gemessenen chemischen Verschiebung genau bestimmt werden. Bewährt haben sich hierbei vor allem die zu starken Wasserstoffbrückenbindungen neigenden aliphatischen Alkohole:

- 20 Methanol CH_3OH : $T = 409,0 - 36,54 \Delta\delta - 21,85 (\Delta\delta)^2$
 Ethylenglykol $\text{HOCH}_2\text{-CH}_2\text{OH}$: $T = 466,5 - 102,00 \Delta\delta$

- wobei $\Delta\delta$ die Differenz der chemischen Verschiebungen zwischen OH- und CH-Signal in ppm und T die absolute Temperatur in K ist [R. Duerst, A. Merbach, Rev. Sci. Instrum.
- 25 36, 1896 (1965)].

- Die Änderung der chemischen Verschiebung mit der Temperatur durch intermolekulare Wechselwirkung ist keineswegs auf das Proton beschränkt, sondern eine allgemeine Eigenschaft aller magnetisch aktiven Atomkerne, so daß eine ganze Anzahl von
- 30 Temperaturstandards in der Literatur vorgeschlagen wurden.

Standardsubstanz	Atomkern	Temp.-gradient ppm/K	Literatur*
Methanol	Proton	0,015	(1)
Ethylenglykol	Proton	0,016	(1), (9)
$\text{CH}_2\text{I}_2/\text{Cyclooctan}$	Kohlenstoff	0,07	(2)
$\text{CH}_3\text{I}/\text{Tetramethylsilan}$	Kohlenstoff	0,02	(2)
MgATP-Komplex	Phosphor	0,012	(3), (9)
$\text{K}_3\text{Co}(\text{CN})_6$	Kobalt	1,504	(4), (9)

Co-acetylacetonat	Kobalt	3,153	(4), (9)
(CBrF ₂) ₂ /CClF ₂) ₂	Fluor	0,0071	(5)
CFCl ₃ /CBr ₂ F ₂	Fluor	0,0012	(5)
Perfluortributylamin	Fluor	0,0003	(6)
(CH ₃) ₂ Tl NO ₃	Thallium	0,44	(7)
Methanol	Deuterium	0,015	(8)

* siehe Literaturverzeichnis

Weiterhin wurde ein ¹³C-NMR-Thermometer vorgeschlagen, das auf der Änderung der Komplexbildungskonstante zwischen dem Verschiebungsreagenz Yb(fod)₃ und Aceton basiert [H.J. Schneider, W. Freitag, M. Schommer, J. Magn. Reson. 18, 393 (1973)].
 5 Dieses Verfahren kann allerdings nur in organischen Lösemitteln angewendet werden.

Der Einfluß von intramolekularen Wechselwirkungen auf die chemische Verschiebung ist bei praktisch allen organischen Verbindungen zu gering, um für Temperaturmessungen
 10 herangezogen zu werden. In der Literatur ist nur ein Beispiel dieser Art beschrieben, bei dem die intramolekulare Rotationsbarriere im Furfural und die damit verbundene Linienformveränderungen im ¹³C-NMR-Spektrum zur Temperaturmessung benutzt wurde [S. Combrisson, T. Prange, J. Magn. Reson. 19, 108 (1973)]. Dieses Verfahren eignet sich
 15 aber nur in einem sehr schmalen Temperaturbereich und dieser Meßbereich hängt stark von der verwendeten magnetischen Meßfeldstärke ab.

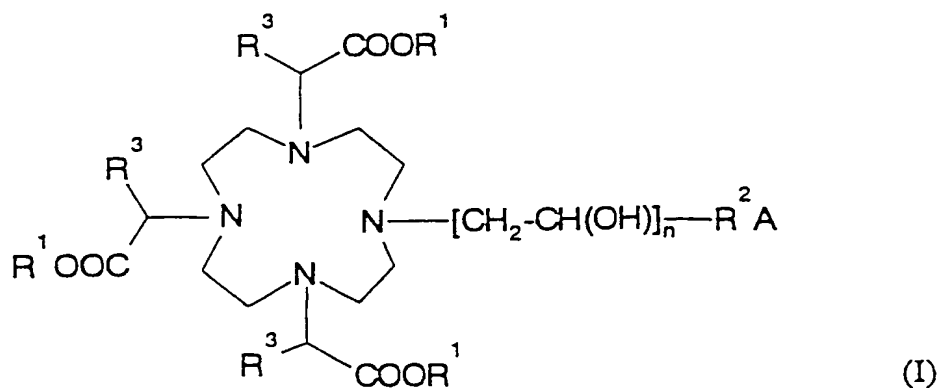
Eine Anwendung dieser Methode zur in-vivo Temperaturmessung von Körpergewebe scheiterte jedoch bislang aus vielfältigen Gründen. So sind die meisten der in der Literatur
 20 beschriebenen Verbindungen mit Wasser nicht mischbar, bzw. nur in unpolaren organischen Lösemitteln wie Chloroform löslich. Damit ist ein Einsatz in intakten biologischen Systemen praktisch ausgeschlossen. Zwar gelang die Einbringung einer reinen Perfluortributylaminblase in ein Kaninchenauge und die anschließende Temperaturmessung [B. A. Berkowitz, J.T. Handa, C.A. Wilson, NMR in Biomedicine 5,
 65 (1992)], jedoch ist dieses Verfahren hochinvasiv und nicht auf andere Organe übertragbar. Einige der wasserlöslichen Verbindungen wie Methanol, Ethylenglykol, K₃Co(CN)₆ und Thalliumsalze müssen aufgrund der hohen Toxizität von vornherein
 25 ausgeschlossen werden. Von den beschriebenen Substanzen ist theoretisch allein der MgATP-Komplex als körpereigene Temperatursonde geeignet. Da die relative MgATP-Konzentration im Cytosol gering ist (um 10 mmol/kg) und wegen des Kreatinkinase-Gleichgewichts durch externe Zugabe nicht erhöht werden kann und weiterhin der
 30 Phosphorkern unempfindlich und die chemischen Verschiebungen zusätzlich stark von der Ionenstärke und dem pH des Mediums abhängig sind, ist eine präzise Temperaturbe-

stimmung mit ^{31}P -NMR-Messungen am MgATP in vertretbarer Zeit nicht möglich. Somit sind alle in der Literatur beschriebenen Temperatursonden für eine in vivo Temperaturmessung in der klinischen Routine-Diagnostik ungeeignet.

- 5 Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher geeignete Verbindungen für die in-vivo Temperaturmessung mittels NMR-Spektroskopie zu finden.
Diese Verbindungen müssen die folgenden Anforderungen erfüllen:

- a) Sie müssen auf eine Veränderung der Temperatur mit einer veränderten Resonanzfrequenz im NMR-Spektrum reagieren,
- b) eine starke chemische Verschiebung pro Grad-Temperaturänderung,
- c) eine für diagnostische Anwendungen geeignete Pharmakokinetik,
- d) eine für eine Messung genügend hohe Anreicherung in den Zielgeweben,
- e) eine gute Verträglichkeit und geringe Toxizität,
- 15 f) eine metabolische Stabilität,
- g) eine hohe chemische Stabilität und Lagerfähigkeit und
- h) gute Wasserlöslichkeit aufweisen

- Es wurde nun gefunden, daß makrocyclische Metallkomplexe bestehend aus mindestens
20 einem Metallion eines Elementes der Ordnungszahlen 21-29, 42, 44 oder 57-70 und einem Komplexbildner der allgemeinen Formel I



- 25 worin

n die Ziffern 0 oder 1 bedeutet

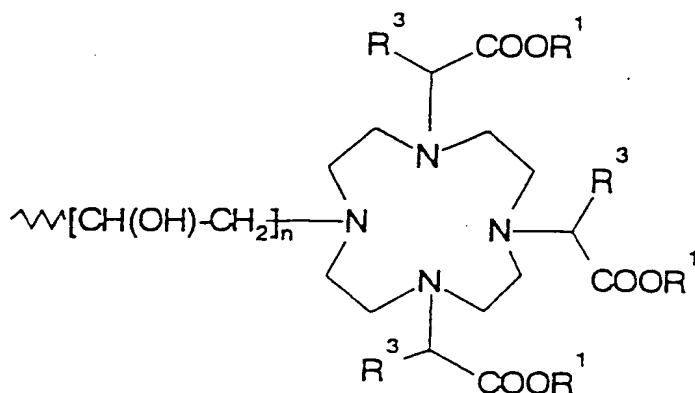
R^1 unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder ein Metallionenäquivalent,

R^3 für ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte C_1 - C_{10} Alkylgruppe, die gegebenenfalls durch 1-5 C_1 - C_6 -Alkoxygruppen, Hydroxy- C_1 - C_6 -alkylgruppen
30 und/oder Hydroxygruppen substituiert ist,

R^2 eine geradkettige oder verzweigte C_1 - C_{10} Alkylengruppe, die gegebenenfalls durch 1 bis 5 Sauerstoffatome und/oder Carbonylgruppen unterbrochen ist und/oder gegebenenfalls durch 1 bis 5 Hydroxygruppen, C_1 - C_6 -Alkoxy- C_1 - C_6 -alkylgruppen, $-OR^4$ -, $-CO-NR^5R^6$ -, $-NR^5R^6$ - und/oder $-NR^5-CO-R^6$ - Reste substituiert ist,

5 worin R^4 für einen geradkettigen oder verzweigten C_1 - C_4 Alkylrest steht und R^5 , R^6 unabhängig voneinander die Bedeutung von R^3 haben und

A für ein Wasserstoffatom oder einen zweiten makrocyclischen Rest der allgemeinen Formel II steht,



(II)

10 worin

n , R^1 und R^3 die angegebenen Bedeutungen haben,

wobei freie nicht zur Komplexierung der Metallionen benötigten Carbonsäuregruppen
 15 gewünschtenfalls als Salz einer anorganischen oder organischen Base oder Aminosäure
 und/oder als Ester oder Amid vorliegen, wobei mindestens zwei Reste R^1 für ein
 Metallionenäquivalent stehen, als Temperatursonden in der NMR-Diagnostik geeignet
 sind.

20 Bevorzugt sind Verbindungen bei denen R^3 für ein Wasserstoffatom und R^2 -A für eine
 $-CH_2CH_2OCH_3$ -, $-CH_2CH_2O-C(CH_3)_3$ -, $-CH_2-CH(OH)-CH_2OCH_3$ -,
 $-CH_2-CH(OH)-CH_2O-CH(CH_3)_2$ -, $-CH_2-CH(OH)-CH_2O-C(CH_3)_3$ -,
 $-CH_2-CH(OH)-CH_3$ -, $-CH(CH_2OCH_3)_2$ -, $-CH(CH_2OCH_3)-CH(OH)CH_2OH$ -,
 $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$ -, $-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$ -, $-CH_2-CO-N(CH_3)_2$ -,
 25 $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_3$ -, $-C(CH_2OCH_3)_3$ -Gruppe steht.

Besonders bevorzugt sind aus dieser Gruppe die Reste R^2 -A, wie z.B. $-CH_2CH_2OCH_3$ -,
 $-CH_2CH_2O-C(CH_3)_3$ -, da diese eine geringere Linienbreite aufweisen, und daher die
 Änderung der chemischen Verschiebung präziser bestimmt werden kann.

Überraschend ist, daß die chemischen Verschiebungsänderungen der genannten Komplexverbindungen bei geringen Konzentrationen, wie sie für die in-vivo Anwendung gebraucht werden, im wesentlichen intramolekularen Ursprungs und dadurch unabhängig von externen Einflüssen wie Ionenstärke, pH und Sauerstoffpartialdruck sind, d.h. die

5 Temperaturabhängigkeit der chemischen Verschiebung beruht allein auf der Wechselwirkung zwischen einem Zentralion und den sich im Liganden befindenen Atomkernen.

Überraschend ist weiterhin, daß diese durch intramolekulare Wechselwirkung

10 hervorgerufene chemische Verschiebung ausreichend groß ist, um für eine in-vivo Temperaturmessung herangezogen werden zu können.

Die Temperaturgradienten sind vom gemessenen Atomkern, der chemischen Struktur des Liganden und dem Zentralion abhängig.

15

Als Zentralatom besonders geeignet sind paramagnetische Metallionen, insbesondere die der Lanthanoid-Elemente.

Überraschenderweise wurde gefunden, daß der Temperatureinfluß auf die chemische

20 Verschiebung der durch die Komplexe hervorgerufenen Signale nicht für alle Komplexe in die gleiche Richtung verläuft. So wird z.B. das Methoxygruppensignal des Europium-Komplexes (hergestellt nach Beispiel 6h) nach tiefem und das des entsprechenden Praseodym-Komplexes (hergestellt nach Beispiel 6c) nach höherem Feld verschoben, d.h. der Praseodym-Komplex weist einen positiven Temperaturgradienten auf, wohingegen der

25 Europium-Komplex einen negativen Temperaturgradienten zeigt. Damit ergibt sich die Möglichkeit, durch Mischung der beiden Komplexe in den diagnostischen Mitteln die Präzision der Temperaturmessung deutlich zu erhöhen.

Fig. 1/3 zeigt eine Superposition der bei Raumtemperatur aufgenommenen in-vitro

30 Spektren des genannten Europium- und Praseodymkomplexes in D₂O. Das Singulett bei - 23 ppm entspricht der Methoxygruppe des Praseodymkomplexes, das Singulett bei 11,2 ppm entspricht der Methoxygruppe des Europiumkomplexes. Als interner Standard wurde das Signal des D₂O verwendet. Zur Bestimmung der Temperaturgradienten wurde eine

0,01 molare Lösung der betreffenden Komplexe in D₂O hergestellt. Von den jeweiligen

35 Lösungen wurden Spektren bei verschiedenen Temperaturen im Bereich zwischen 46 °C und 26 °C aufgenommen. Aus diesen Messungen ergibt sich für den Praseodymkomplex (hergestellt nach Beispiel 6c) ein Temperaturgradient von 0,145 ppm/K.

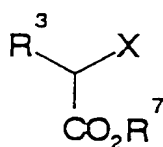
Fig. 2/3 zeigt die zeitliche Veränderung des NMR-Spektrums während der Abkühlung der Lösung des genannten Praseodymkomplexes. Unter Berücksichtigung der Linienbreite ergibt sich eine Messgenauigkeit von 0,3 °C.

- 5 Ein für die lokalisierte in vivo ^1H -NMR-Spektroskopie ganz entscheidender Vorteil dieser Verbindungsklasse liegt darin, daß die zur Temperaturmessung benutzten Signale außerhalb des spektralen Bereichs aller körpereigenen Substanzen einschließlich des Gewebewassers erscheinen. Dies erlaubt die nahezu störungsfreie Messung der temperaturempfindlichen Signale durch eine stark vereinfachte Unterdrückung von
- 10 intensiven Hintergrundsignalen für die NMR-Spektroskopie.

- Ein weiterer Vorteil bietet die große Flexibilität der chemischen Struktur des Liganden, die dem zu lösenden Meßproblem angepaßt werden kann. Durch entsprechende Einstellung der longitudinalen Relaxationszeit T_1 des Meßsignals kann z. B. eine optimale
- 15 Empfindlichkeit erzielt werden. Für lokalisierte spektroskopische Methoden, die auf einem Spin-Echo beruhen, kann auf gleichem Wege die transversale Relaxationszeit T_2 optimal eingestellt werden kann.

- Die Herstellung der Komplexbildner der allgemeinen Formel I (d.h. von Verbindungen bei denen R^1 für ein Wasserstoffatom steht) erfolgt wie in den europäischen Patentschriften
- 20 EP 0 299 795, EP 0 434 345, EP 0 434 346 und der EP 0 255 371 beschrieben.

- Verbindungen der Formel I bei denen R^3 ungleich Wasserstoff ist, lassen sich wie in der DE 41 40 779 beschrieben herstellen, indem zunächst die Seitenkette $-\text{R}^2-\text{A}$ durch
- 25 Umsetzung des entsprechenden Epoxids mit Tricyclotridecan eingeführt wird. Nach Abspaltung der Formylgruppe des entstandenen Intermediates wird das so erhaltene Produkt mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III umgesetzt,



(III)

30

worin X für ein Nucleofug, z.B. für ein Halogen oder einen Sulfonyloxyrest und R^7 für ein Wasserstoffatom oder für eine Säureschutzgruppe, bevorzugt für eine tert.-Butylgruppe, steht.

An Stelle des oben eingesetzten Tricyclotridecan kann auch Tris(benzyloxycarbonyl)cyclen mit Epoxiden alkyliert werden (s. J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 12, p. 3329 [1991]).

- 5 Die für die Umsetzungen benötigten Epoxide sind nach dem Fachmann bekannten Verfahren herstellbar.

Die Umsetzung von 1,4,7-Triscarboxymethyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecan mit Epoxiden erfolgt in Lösungsmitteln bei Temperaturen zwischen 10 und 150°C, bevorzugt bei 50-
10 80°C. Als Lösungsmittel kommen alle inerten, polaren Lösungsmittel in Frage. Die Reaktion wird unter Zusatz von Basen ausgeführt. Die Base kann in fester oder gelöster Form zugefügt werden. Als Basen kommen in Betracht Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Alkali- und Erdalkalicarbonate und -oxide, oder organische Basen, wie tertiäre Amine, z.B. Triethylamin oder Diisopropylethylamin, N-
15 Methyl-Morpholin oder Tetramethylpiperidin.

Die Umsetzung von 1,4,7-Triscarboxymethyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecan mit Halogenverbindungen kann ebenfalls in fester oder flüssiger Form durchgeführt werden. Bevorzugte Lösungsmittel sind Dioxan, Tetrahydrofuran, Dimethylformamid,
20 Dimethylacetamid und Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol und Wasser. Die Reaktion erfolgt unter Zusatz von Basen (wie zuvor angegeben) bei Temperaturen zwischen 40°C und 150°C, bevorzugt bei 75° bis 110°C.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Metallkomplexe aus diesen Komplexbildnern erfolgt in der Weise, wie sie in der Deutschen Offenlegungsschrift DE 34 01 052 sowie in
25 den europäischen Patentanmeldungen EP 0 450 742 und EP 0 413 405 offenbart worden sind, indem man das Metalloxid oder ein Metallsalz (beispielsweise das Nitrat, Acetat, Carbonat, Chlorid oder Sulfat) des Elements der Ordnungszahlen 21-29, 42, 44, 57-70 in Wasser und/oder einem niederen Alkohol (wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol) löst
30 oder suspendiert und mit der Lösung oder Suspension der äquivalenten Menge des komplexbildenden Liganden umsetzt und anschließend, falls gewünscht, vorhandene acide Wasserstoffatome durch Kationen anorganischer und/oder organischer Basen oder Aminosäuren substituiert.

35 Die Neutralisation eventuell noch vorhandener freier Säuregruppen erfolgt mit Hilfe anorganischer Basen (zum Beispiel Hydroxiden, Carbonaten oder Bicarbonaten) von zum Beispiel Natrium, Kalium, Lithium, Magnesium oder Calcium und/oder organischer Basen wie unter anderem primärer, sekundärer und tertiärer Amine, wie zum Beispiel Ethanol-

amin, Morphin, Glucamin, N-Methyl- und N,N-Dimethylglucamin, sowie basischer Aminosäuren, wie zum Beispiel Lysin, Arginin und Ornithin oder von Amiden ursprünglich neutraler und saurer Aminosäuren.

- 5 Zur Herstellung der neutralen Komplexverbindungen kann man beispielsweise den sauren Komplexsalzen in wäßriger Lösung oder Suspension soviel der gewünschten Basen zusetzen, daß der Neutralpunkt erreicht wird. Die erhaltene Lösung kann anschließend im Vakuum zur Trockne eingeengt werden. Häufig ist es von Vorteil, die gebildeten Neutral-
- 10 niederen Alkoholen (Methanol, Ethanol, Isopropanol und andere), niederen Ketonen (Aceton und andere), polaren Ethern (Tetrahydrofuran, Dioxan, 1,2-Dimethoxyethan und andere) auszufällen und so leicht zu isolierende und gut zu reinigende Kristallisate zu erhalten. Als besonders vorteilhaft hat es sich erwiesen, die gewünschte Base bereits während der Komplexbildung der Reaktionsmischung zuzusetzen und dadurch einen Ver-
- 15 fahrendsschritt einzusparen.

Enthalten die sauren Komplexverbindungen mehrere freie acide Gruppen, so ist es oft zweckmäßig, neutrale Mischsalze herzustellen, die sowohl anorganische als auch organische Kationen als Gegenionen enthalten.

- 20 Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Mittel werden vorzugsweise in einer Konzentration von 1 μ mol-1 mol/l hergestellt. Sie werden in der Regel in Mengen von 0,005-20 mmol/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0,05-5 mmol/kg Körpergewicht, dosiert. Sie sind zur enteralen und parenteralen Applikation bestimmt. Die erfindungsgemäßen
- 25 Mittel erfüllen die vielfältigen Voraussetzungen für die Eignung als Diagnostika für die NMR-Spektroskopie. Ferner zeigen sie die hohe Wirksamkeit, die notwendig ist, um den Körper mit möglichst geringen Mengen an Fremdstoffen zu belasten und die gute Verträglichkeit, die notwendig ist, um den nichtinvasiven Charakter der Untersuchungen aufrechtzuerhalten.

- 30 Die gute Wasserlöslichkeit und geringe Osmolalität der erfindungsgemäßen Mittel erlaubt es, hochkonzentrierte Lösungen herzustellen, damit die Volumenbelastung des Kreislaufs in vertretbaren Grenzen zu halten und die Verdünnung durch die Körperflüssigkeit auszugleichen. Weiterhin weisen die erfindungsgemäßen Mittel nicht nur eine hohe Stabilität
- 35 in-vitro auf, sondern auch eine überraschend hohe Stabilität in-vivo, so daß eine Freigabe oder ein Austausch der in den Komplexen gebundenen Ionen innerhalb der Zeit, in der die neuen Kontrastmittel vollständig wieder ausgeschieden werden, nur äußerst langsam erfolgt.

Durch die Verwendung dieser sehr gut verträglichen Komplexe als neuartige Meßsonden ist es somit möglich geworden, in kleineren Volumina (z. B. 10 cm^3) orts aufgelöste Spektroskopie durchzuführen und die Temperatur präzise in kurzer Meßzeit ohne Störung bzw. Überlagerung durch andere Moleküle zu bestimmen.

5

Die nachfolgenden Beispiele dienen der Erläuterung des Erfindungsgegenstandes, ohne ihn auf diese beschränken zu wollen.

Beispiel 1

a) 10-(2-Hydroxy-3-methoxy-propyl)-1,4,7-tris-carboxymethyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

5

7,63 g (86,58 mmol) Glycidylmethylether und 10 g (28,86 mmol) 1,4,7-Triscarboxymethyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecan werden in einer Mischung aus 50 ml Dioxan/80 ml Wasser gelöst, und der pH-Wert mit 6 N Kalilauge auf pH 10 gebracht. Man rührt 24 Stunden bei 50°C. Man dampft zur Trockne ein, nimmt den Rückstand mit 300 ml

10 Wasser/50 ml Methanol auf und extrahiert 2 mal mit 100 ml tert.-Butyl-methylether. Die wäßrige Lösung wird mit 5 N-Salzsäure auf pH 1 gestellt und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird mit 200 ml Methanol/80 ml Methylenchlorid ausgekocht (extrahiert). Man kühlt im Eisbad ab und filtriert vom ausgefallenen Kaliumchlorid ab. Das Filtrat wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand in 45 ml Wasser/20 ml Ethanol gelöst und
15 anschließend auf eine Säule aus Poly-(4-vinylpyridin) gegeben. Das Produkt wird mit einer Lösung aus Ethanol/Wasser 1:3 eluiert. Nach Eindampfen im Vakuum wird der Rückstand an einer Reversed Phase-Säule (RP 18/ Laufmittel= Gradient aus Wasser/Tetrahydrofuran) chromatographiert. Nach Eindampfen der Hauptfraktion erhält man 10,38 g (77 % d. Th.) eines stark hygroskopischen, glasigen Feststoffes.

20 Wassergehalt: 7,0 %

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 49,76 H 7,89 N 12,89

gef.: C 49,54 H 7,98 N 12,70

25

b) Lanthan-Komplex von 10-(2-Hydroxy-3-methoxy-propyl)-1,4,7-tris-carboxymethyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

30 5 g (11,51 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1a werden in 50 ml Wasser gelöst und 1,87 g (5,75 mmol) Lathanoxid zugegeben. Man rührt 3 Stunden bei 90°C. Die Lösung wird eine Stunde mit 2 ml saurem Ionenaustauscher (AMB 252c H⁺) und 2 ml schwach basischen Austauscher IRA 67 (OH⁻-Form) bei Raumtemperatur gerührt. Es wird vom Austauscher abfiltriert und das Filtrat gefriergetrocknet.

35 Ausbeute: 6,56 g (95 % d. Th.) eines glasigen Feststoffes
Wassergehalt: 4,9 %

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 37,90	H 5,48	N 9,82	La 24,35
gef.:	C 37,79	H 5,58	N 9,71	La 24,22

5

c) Praseodym-Komplex von 10-(2-Hydroxy-3-methoxy-propyl)-1,4,7-tris-carboxymethyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

5 g (11,51 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1a werden in 50 ml Wasser gelöst und
 10 3,66 g (11,51 mmol) Praseodym(III)acetat zugesetzt. Man erwärmt 2 Stunden auf 90°C
 und dampft anschließend im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird in 50 ml
 Wasser aufgenommen und erneut zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 100 ml
 Wasser gelöst und 1 Stunde mit 2 ml saurem Ionenaustauscher (AMB 252c/H⁺-Form) und
 5 ml schwach basischem Austauscher (IRA 67/OH⁻-Form) gerührt. Es wird vom
 15 Austauscher abfiltriert und das Filtrat gefriergetrocknet.
 Ausbeute: 6,75 g (96 % d. Th.) eines hellgrünen Feststoffs
 Wassergehalt: 6,3 %

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

20 ber.:	C 37,77	H 5,46	N 9,79	Pr 24,62
gef.:	C 37,56	H 5,69	N 9,61	Pr 24,48

d) Samarium-Komplex von 10-(2-Hydroxy-3-methoxy-propyl)-1,4,7-tris-carboxymethyl-
 25 1,4,7,10-tetraazacyclododecan

Analog zu Beispiel 1b wurde Samariumoxid anstelle von Lanthanoxid eingesetzt.

Ausbeute: 95 % d. Th. eines farblosen Feststoffs

Wassergehalt: 6,9 %

30

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 37,16	H 5,37	N 9,63	Sm 25,84
gef.:	C 36,95	H 5,45	N 9,49	Sm 25,67

35

- e) Europium-Komplex von 10-(2-Hydroxy-3-methoxy-propyl)-1,4,7-tris-carboxymethyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

Analog zu Beispiel 1b wurde Europiumoxid anstelle von Lanthanoxid eingesetzt.

- 5 Ausbeute: 93 % d. Th. eines amorphen Pulvers

Wassergehalt: 9,4 %

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

	ber.:	C 37,06	H 5,36	N 9,60	Eu 26,05
10	gef.:	C 36,84	H 5,51	N 9,47	Eu 25,87

- f) Holmium-Komplex von 10-(2-Hydroxy-3-methoxy-propyl)-1,4,7-tris-carboxymethyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

15

Analog zu Beispiel 1b wurde Holmiumoxid anstelle von Lanthanoxid eingesetzt.

Ausbeute: 97 % d. Th. eines schwach rosa fluoreszierendem Feststoffes

Wassergehalt: 7,2 %

- 20 Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

	ber.:	C 36,25	H 5,24	N 9,39	Ho 27,65
	gef.:	C 36,13	H 5,31	N 9,28	Ho 27,48

- 25 g) Dysprosium-Komplex von 10-(2-Hydroxy-3-methoxy-propyl)-1,4,7-tris-carboxymethyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

Analog zu Beispiel 1b wurde Dysprosiumoxid anstelle von Lanthanoxid eingesetzt.

Ausbeute: 95 % d. Th. eines farblosen amorphen Pulvers

- 30 Wassergehalt: 8,1 %

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

	ber.:	C 36,40	H 5,26	N 9,43	Dy 27,36
	gef.:	C 36,28	H 5,37	N 9,31	Dy 27,28

35

Beispiel 2

a) 10-(2-Hydroxy-3-tert.-butyloxy-propyl)-1,4,7-tris-carboxymethyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

5

11,27 g (86,58 mmol) Glycidyl-tert.-butylether und 10 g (28,86 mmol) 1,4,7-Triscarboxymethyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecan werden in einer Mischung aus 50 ml Dioxan/80 ml Wasser gelöst, und der pH-Wert mit 6 N Kalilauge auf pH 10 gebracht. Man rührt 24 Stunden bei 70°C. Man dampft zur Trockne ein, nimmt den Rückstand mit 300 ml

10 Wasser/50 ml Methanol auf und extrahiert 2 mal mit 100 ml tert.-Butyl-methylether. Die wäßrige Lösung wird mit 5 N-Salzsäure auf pH 1 gestellt und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird mit 200 ml Methanol/80 ml Methylenchlorid ausgekocht (extrahiert). Man kühlt im Eisbad ab und filtriert vom ausgefallenen Kaliumchlorid ab. Das Filtrat wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand in 45 ml Wasser/20 ml Ethanol gelöst und anschließend auf eine Säule aus Poly-(4-vinylpyridin) gegeben. Das Produkt wird mit einer Lösung aus Ethanol/Wasser 1:3 eluiert. Nach Eindampfen im Vakuum wird der Rückstand an einer Reversed Phase-Säule (RP 18/ Laufmittel= Gradient aus Wasser/Tetrahydrofuran) chromatographiert. Nach Eindampfen der Hauptfraktion erhält man 10,38 g (71 % d. Th.) eines stark hygroskopischen, glasigen Feststoffes.

20 Wassergehalt: 5,9 %

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 52,93 H 8,46 N 11,76

gef.: C 52,80 H 8,51 N 11,58

25

b) Samarium-Komplex von 10-(2-Hydroxy-3-tert.-butyloxy-propyl)-1,4,7-tris-carboxymethyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

30 5 g (10,49 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 2a werden in 50 ml Wasser gelöst und 1,83 g (5,24 mmol) Samariumoxid zugegeben. Man rührt 3 Stunden bei 90°C. Die Lösung wird eine Stunde mit 2 ml saurem Ionenaustauscher (AMB 252c/H⁺-Form) und 2 ml schwach basischem Austauscher IRA 67/OH⁻-Form) bei Raumtemperatur gerührt.

Ausbeute: 6,77 g (96 % d. Th.) eines glasigen Feststoffes

35 Wassergehalt: 7,2 %

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 40,43 H 5,98 N 8,98 Sm 24,10

gef.: C 40,21 H 6,10 N 8,87 Sm 24,00

5

c) Praseodym-Komplex von 10-(2-Hydroxy-3-tert.-butyloxy-propyl)-1,4,7-tris-carboxymethyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

10 Analog zu Beispiel 1c wurde die Titelverbindung aus Beispiel 2a anstelle der Titelverbindung aus Beispiel 1a zur Komplexierung eingesetzt.

Ausbeute: 93 % d. Th. eines grünlichen amorphen Pulvers

Wassergehalt: 5,9 %

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

15 gef.: C 41,05 H 6,07 N 9,12 Pr 22,93

ber.: C 40,90 H 6,20 N 9,01 Pr 22,74

20 d) Dysprosium-Komplex von 10-(2-Hydroxy-3-tert.-butyloxy-propyl)-1,4,7-tris-carboxymethyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

Analog zu Beispiel 2b wurde Dysprosiumoxid anstelle von Samariumoxid eingesetzt.

Ausbeute: 95 % d. Th. eines farblosen amorphen Pulvers

Wassergehalt: 7,4 %

25

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.: 39,66 H 5,86 N 8,81 Dy 25,55

gef.: 39,49 H 5,98 N 8,70 Dy 25,38

30

e) Europium-Komplex von 10-(2-Hydroxy-3-tert.-butyloxy-propyl)-1,4,7-tris-carboxymethyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

Analog zu Beispiel 2b wurde Europiumoxid anstelle von Samariumoxid eingesetzt.

35 Ausbeute: 97 % d. Th. eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt: 8,7 %

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 40,32 H 5,92 N 8,96 Eu 24,29
gef.: C 49,18 H 5,99 N 8,71 Eu 24,05

5

f) Lanthan-Komplex von 10-(2-Hydroxy-3-tert.-butyloxy-propyl)-1,4,7-tris-carboxy-methyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

Analog zu Beispiel 2b wurde Lanthanoxid anstelle von Samariumoxid eingesetzt.

10 Ausbeute: 94 % d. Th. eines farblosen amorphen Pulvers
Wassergehalt: 8,1 %

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 41,18 H 6,09 N 9,15 La 22,68
15 gef.: C 41,04 H 6,17 N 9,02 La 22,49

g) Holmium-Komplex von 10-(2-Hydroxy-3-tert.-butyloxy-propyl)-1,4,7-tris-carboxy-methyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

20

Analog zu Beispiel 2b wurde Holmiumoxid anstelle von Samariumoxid eingesetzt.
Ausbeute: 97 % d. Th. eines schwach rot fluoreszierendes Pulver
Wassergehalt: 5,9 %

25 Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 39,51 H 5,84 N 8,78 Ho 25,83
gef.: C 39,37 H 5,98 N 8,60 Ho 25,67

30 Beispiel 3

a) Lanthan-Komplex von 10-(2-Hydroxy-propyl)-1,4,7-tris-(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

35 5 g (12,36 mmol) 10-(2-Hydroxy-propyl)-1,4,7-tris-(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan werden in 50 ml Wasser gelöst und 2,01 g (6,18 mmol) Lanthanoxid zugegeben. Man rührt 3 Stunden bei 90°C. Die Lösung wird eine Stunde mit 2 ml saurem Ionenaustauscher (AMB 252c/H⁺-Form) und 2 ml schwach basischem Austauscher (IRA

67/OH⁻-Form) bei Raumtemperatur gerührt. Es wird vom Austauscher abfiltriert und das Filtrat gefriergetrocknet.

Ausbeute: 6,53 g (94 % d. Th.) eines glasigen Feststoffes

Wassergehalt: 3,8, %

5

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 37,79 H 5,41 N 10,37 La 25,71

gef.: C 37,58 H 5,60 N 10,18 La 25,52

10

b) Samarium-Komplex von 10-(2-Hydroxy-propyl)-1,4,7-tris-(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

Analog zu Beispiel 3a wurde aus Samariumoxid und 10-(2-Hydroxy-propyl)-1,4,7-tris-(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan die Titelverbindung 3b hergestellt.

15

Ausbeute: 95 % d. Th. eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt: 6,1 %

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

20 ber.: C 37,00 H 5,30 N 10,15 Sm 27,25

gef.: C 36,88 H 5,41 N 10,02 Sm 27,10

c) Holmium-Komplex von 10-(2-Hydroxy-propyl)-1,4,7-tris-(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

25

Analog zu Beispiel 3a wurde aus Holmiumoxid und 10-(2-Hydroxy-propyl)-1,4,7-tris-(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan die Titelverbindung 7c hergestellt.

Ausbeute: 97 % d. Th. eines schwach rosafarbenen Feststoffes

30 Wassergehalt: 8,7 %

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 36,05 H 5,16 N 9,89 Ho 29,12

gef.: C 35,87 H 5,29 N 9,71 Ho 29,01

35

d) Europium-Komplex von 10-(2-Hydroxy-propyl)-1,4,7-tris-(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

5 Analog zu Beispiel 3a wurde aus Europiumoxid und 10-(2-Hydroxy-propyl)-1,4,7-tris-(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan die Titelverbindung 3d hergestellt.

Ausbeute: 97 % d. Th. farbloser Feststoff

Wassergehalt: 5,7 %

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

10	ber.:	C 36,90	H 5,28	N 10,12	Eu 27,46
	gef.:	C 36,71	H 5,41	N 9,97	Eu 27,31

15 e) Praseodym-Komplex von 10-(2-Hydroxy-propyl)-1,4,7-tris-(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

Analog zu Beispiel 1c wurde 10-(2-Hydroxy-propyl)-1,4,7-tris-(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan anstelle der Titelverbindung aus Beispiel 1a zur Komplexbildung eingesetzt.

20 Ausbeute: 98 % d. Th. grünlicher Feststoff

Wassergehalt: 5,9 %

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

	ber.:	C 37,65	H 5,39	N 10,33	Pr 25,98
25	gef.:	C 37,48	H 5,48	N 10,18	Pr 25,81

Beispiel 4

30 a) 10-(6-Hydroxy-2,2-dimethyl-1,3-dioxepan-5-yl)-1,4,7-tris(benzyloxycarbonyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

40 g (126,4 mmol) 10-(6-Hydroxy-2,2-dimethyl-1,3-dioxepan-5-yl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan werden in 400 ml Methylenchlorid gelöst und 42,21 g (417,1 mmol)
35 Triethylamin zugegeben. Bei 0°C tropft man innerhalb einer Stunde 71,16 g (417,1 mmol) Chlorameisensäurebenzylester hinzu und rührt eine Stunde bei 0°C, anschließend über Nacht bei Raumtemperatur. Man versetzt mit 500 ml Wasser und rührt 30 Minuten. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum

eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel=Methylenchlorid/Aceton 20:1).

Ausbeute: 79,05 g (87 % d. Th.) eines farblosen Öls

5 Analyse

ber.: C 65,16 H 7,01 N 7,79

gef.: C 65,08 H 7,15 N 7,66

- 10 b) 10-(1-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2-hydroxyethyl)-1,4,7-tris(benzyloxy-carbonyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

7,8 g (108,5 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 4a und 19,61 g (113,9 mmol) p-Toluolsulfonsäure werden in 800 ml Ethanol gelöst und 3 Stunden bei 70°C gerührt. Man
15 dampft zur Trockne ein, nimmt den Rückstand mit 500 ml Toluol auf und dampft erneut zur Trockne ein. Dieser Rückstand wird mit 600 ml Toluol aufgenommen und 53,4 ml (434 mmol) 2,2-Dimethoxypropan zugegeben. Dann wird 2 Stunden bei 80°C gerührt. Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und 3 mal mit 400 ml 3 N Natronlauge ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum
20 zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel=Methylenchlorid/Aceton 15:1)

Ausbeute: 56,94 g (73 % d. Th.) eines farblosen Öls

Analyse

25 ber.: C 65,16 H 7,01 N 7,79

gef.: C 64,95 H 6,88 N 7,68

- 30 c) 10-[1-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2-methoxyethyl]-1,4,7-tris(benzyloxy-carbonyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

Zu 55 g (76,5 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 4b in 400 ml Methylenchlorid gibt man 21,46 g (382,5 mmol) Kaliumhydroxid (feingepulvert), sowie 500 mg Tetrabutylammonium-hydrogensulfat. Innerhalb einer Stunde wird bei Raumtemperatur 12,61 g
35 (100 mmol) Dimethylsulfat unter kräftigem Rühren zugeotropft. Man rührt 12 Stunden bei Raumtemperatur. Es werden 400 ml Eiswasser zugesetzt und 15 Minuten gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum

eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel=Methylenchlorid/Aceton 20:1).

Ausbeute: 52,14 g (93 % d. Th.) eines farblosen Öls

5 Analyse

ber.: C 65,56 H 7,15 N 7,64

gef.: C 65,38 H 7,24 N 7,55

10 d) 1-[1-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2-methoxyethyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

51 g (69,6 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 4c werden in 600 ml Ethanol gelöst und 5 g Palladiumkatalysator (10 % Pd/C) zugegeben. Man hydriert über Nacht bei Raumtemperatur. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockne

15 eingedampft.

Ausbeute: 23 g (quantitativ) glasiger Feststoff

Analyse

ber. C 58,15 H 10,37 N 16,95

20 gef.: C 58,02 H 10,45 N 16,87

e) 10-(1-Methoxymethyl-2,3-dihydroxypropyl)-1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

25

8,35 g (25,28 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 4d werden in 50 ml Wasser gelöst und 14,05 g (101,12 mmol) Bromessigsäure zugesetzt. Der pH-Wert wird mit 6 normaler Kalilauge auf 9,5 gebracht. Man erwärmt auf 60°C und hält den pH-Wert durch Zugabe von 6 n Kalilauge zwischen 9,5 - 10. Nach 24 Stunden Rühren bei 60°C kühlt man im

30 Eisbad, stellt mit konzentrierter Salzsäure auf pH 1 ein und dampft im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird in wenig Wasser gelöst und auf eine Kationenaustauschersäule (IR 120) gegeben. Nach Spülung mit Wasser wird der Ligand mit 0,5 normaler wäßriger Ammoniak-Lösung eluiert. Die Fraktionen werden eingedampft, das Ammoniumsalz mit wenig Wasser aufgenommen und über eine Anionenaustauschersäule

35 (IRA 67) gegeben. Man wäscht zuerst mit Wasser und eluiert dann mit 0,5 normaler wäßriger Ameisensäure. Man dampft im Vakuum ein, löst den Rückstand in wenig heißem Methanol und gibt Aceton hinzu. Nach Kühlung im Eisbad kristallisiert die Titelverbindung aus.

-21-

Ausbeute: 6,94 g (53 % d. Th.) eines amorphen, hygroskopischen Pulvers
Wassergehalt: 10,3 %

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

5 ber.: C 49,13 H 7,81 N 12,06
gef.: C 49,02 H 7,95 N 11,87

10 f) Lanthan-Komplex von 10-(1-Methoxymethyl-2,3-dihydroxypropyl)-1,4,7-tris(carboxy-
methyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

5 g (10,76 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 4e werden in 50 ml Wasser gelöst und
1,75 g (5,38 mmol) Lanthanoxid zugegeben. Man rührt 3 Stunden bei 90°C. Die Lösung
wird eine Stunde mit 2 ml saurem Ionenaustauscher (AMB 252c/H⁺-Form) und 2 ml
15 schwach basischem Austauscher (IRA 67/OH⁻-Form) bei Raumtemperatur gerührt. Es
wird vom Austauscher abfiltriert und das Filtrat gefriergetrocknet.

Ausbeute: 6,76 g (97 % d. Th.) eines glasigen Feststoffes
Wassergehalt: 6,1%

20 Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.: 38,01 H 5,54 N 9,33 La 23,14
gef.: 37,83 H 5,67 N 9,18 La 23,02

25 g) Dysprosium-Komplex von 10-(1-Methoxymethyl-2,3-dihydroxypropyl)-1,4,7-tris(carb-
oxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

Analog zu Beispiel 4f wurde Dysprosiumoxid anstelle von Lanthanoxid eingesetzt.

Ausbeute: 93 % d. Th. eines glasigen Feststoffes

30 Wassergehalt: 8,1 %

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 36,57 H 5,33 N 8,98 Dy 26,04
gef.: C 36,41 H 5,41 N 8,77 Dy 25,84

h) Praseodym-Komplex von 10-(1-Methoxymethyl-2,3-dihydroxypropyl)-1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

Analog zu Beispiel 1c wurde die Titelverbindung aus Beispiel 4e anstelle der

5 Titelverbindung aus Beispiel 1a zur Komplexbildung eingesetzt.

Ausbeute: 95 % d. Th. eines grünlich gefärbten Feststoffes

Wassergehalt: 8,3 %

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

10	ber.:	C 37,88	H 5,52	N 9,30	Pr 23,39
	gef.:	C 37,69	H 5,63	N 9,13	Pr 23,20

i) Europium-Komplex von 10-(1-Methoxymethyl-2,3-dihydroxypropyl)-1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

Analog zu Beispiel 4f wurde Europiumoxid anstelle von Lanthanoxid eingesetzt.

Ausbeute: 98 % d. Th. eines farblosen amorphen Pulvers

Wassergehalt: 7,4 %

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

20	ber.:	C 37,20	H 5,42	N 9,13	Eu 24,77
	gef.:	C 37,01	H 5,61	N 9,04	Eu 24,58

Beispiel 5

a) 1,3-Dimethoxy-propyl-2-trifluormethansulfonat

30 Zu 20 g (166 mmol) 1,3-Dimethoxy-2-hydroxypropan und 16,8 g (166 mmol) Triethylamin in 400 ml Diethylether tropft man bei -20°C 46,96 g (166 mmol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid und rührt 2 Stunden bei dieser Temperatur. Anschließend rührt man 2 Stunden bei 0°C. Man gießt in 300 ml 20 %iger aq. Kochsalz-Lösung und rührt kräftig durch. Die organische Phase wird abgetrennt und 2 mal mit 200 ml 20 %iger aq. Kochsalz-

35 Lösung extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft.

Ausbeute: 39,77 g (95 % d. Th.) eines farblosen Öles (~ 97 % Gehalt laut GC)
(Man setzt ohne Reinigung in Beispiel 5b weiter um)

Analyse:

ber.: C 28,57 H 4,40 F 26,60 S 12,69

gef.: C 28,81 H 4,65 F 26,30 S 12,38

5

b) 10-[1,1-Di(methoxymethyl)-methyl]-1,4,7-tris-(benzyloxycarbonyl)-1,4,7,10-tetraaza-cyclododecan

- 10 39 g (154,6 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 5a und 44,43 g (77,3 mmol) 1,4,7-tris-(Benzyloxycarbonyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan (hergestellt nach Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 12:3329, 1991) und 85,14 g (616 mmol) Kaliumcarbonat in 800 ml Acetonitril werden 24 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt. Man filtriert vom Feststoff ab und engt das Filtrat im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird in 700 ml Methylen-
- 15 chlorid aufgenommen und 2 mal mit 300 ml Wasser extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel=Methylenchlorid/Methanol 20:1). Ausbeute: 18,31 g (35 % d. Th. bezgl. auf Amin) eines farblosen Öls

20 Analyse:

ber.: C 65,66 H 7,15 N 8,28

gef.: C 65,47 H 7,28 N 8,13

- 25 c) 1-[1,1-Di(methoxymethyl)-methyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

18 g (26,6 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 5b werden in 300 ml Ethanol gelöst und 4 g Palladium-Katalysator (10 % Pd/C) zugegeben. Man hydriert 12 Stunden bei Raumtemperatur. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockne

30 eingedampft.

Ausbeute: 7,3 g (quantitativ) eines gelblichen zähen Öls

Analyse:

ber.: C 56,90 H 11,02 N 20,42

35 gef.: C 56,71 H 11,10 N 20,28

d) 10-[1-Di(methoxymethyl)-methyl]-1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

6,94 g (25,28 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 5c werden in 50 ml Wasser gelöst und 14,05 g (101,12 mmol) Bromessigsäure zugesetzt. Der pH-Wert wird mit 6 normaler Kalilauge auf 9,5 gebracht. Man erwärmt auf 60°C und hält den pH-Wert durch Zugabe von 6 n Kalilauge zwischen 9,5 - 10. Nach 24 Stunden Rühren bei 60°C kühlt man im Eisbad, stellt mit konzentrierter Salzsäure auf pH 1 ein und dampft im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird in wenig Wasser gelöst und auf eine Kationenaustauschersäule (IR 120) gegeben. Nach Spülung mit Wasser wird der Ligand mit 0,5 normaler wäßriger Ammoniak-Lösung eluiert. Die Fraktionen werden eingedampft, das Ammoniumsalz mit wenig Wasser aufgenommen und über eine Anionenaustauschersäule (IRA 67) gegeben. Man wäscht zuerst mit Wasser und eluiert dann mit 0,5 normaler wäßriger Ameisensäure. Man dampft im Vakuum ein, löst den Rückstand in wenig heißem Ethanol und gibt Aceton hinzu. Nach Kühlung im Eisbad kristallisiert die Titelverbindung aus.

Ausbeute: 7,71 g (61 % d. Th.) eines hygroskopischen Feststoffes

Wassergehalt: 10,3 %

20 Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 50,88 H 8,09 N 12,49

gef.: C 50,64 H 8,20 N 12,27

25 e) Lanthan-Komplex von 10-[1-Di(methoxymethyl)-methyl]-1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

5 g (11,15 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 5d werden in 50 ml Wasser gelöst und 1,82 g (5,57 mmol) Lanthanoxid zugegeben. Man rührt 3 Stunden bei 90°C. Die Lösung wird eine Stunde mit 2 ml saurem Ionenaustauscher (AMB 252c/H⁺-Form) und 2 ml schwach basischem Austauscher (IRA 67/OH⁻-Form) bei Raumtemperatur gerührt. Es wird vom Austauscher abfiltriert und das Filtrat gefriergetrocknet.

Ausbeute: 6,73 g (96 % d. Th.) eines glasigen Feststoffes

Wassergehalt: 6,7 %

35

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 39,05 H 5,69 N 9,59 La 23,77

gef.: C 38,84 H 5,78 N 9,41 La 23,60

f) Dysprosium-Komplex von 10-[1-Di(methoxymethyl)-methyl]-1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

5

Analog zu Beispiel 5e wurde Dysprosiumoxid anstelle von Lanthanoxid eingesetzt.

Ausbeute: 93 % d. Th. eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt: 7,3 %

10 Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 37,54 H 5,47 N 9,21 Dy 26,73

gef.: C 37,71 H 5,55 N 9,05 Dy 26,54

15 g) Europium-Komplex von 10-[1-Di(methoxymethyl)-methyl]-1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

Analog zu Beispiel 5e wurde Europiumoxid anstelle von Lanthanoxid eingesetzt.

Ausbeute: 95 % d. Th. eines farblosen amorphen Pulvers

20 Wassergehalt: 8,5 %

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 38,20 H 5,57 N 9,38 Eu 25,43

gef.: C 38,03 H 5,68 N 9,24 Eu 25,28

25

h) Praseodym-Komplex von 10-[1-Di(methoxymethyl)-methyl]-1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

30 Analog zu Beispiel 1c wurde die Titelverbindung aus Beispiel 5d anstelle der Titelverbindung 1a zur Komplexbildung eingesetzt.

Ausbeute: 96 % d. Th. eines grünen Feststoffes

Wassergehalt: 3,9 %

35 Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 38,92 H 5,67 N 9,55 Pr 24,03

gef.: C 38,73 H 5,75 N 9,47 Pr 23,84

Beispiel 6

a) 10-(3-oxa-butyl)-1,4,7-tris-(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

5

3 g (8,66 mmol) 1,4,7-Tris-(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan werden in 50 ml Dimethylformamid 10 Stunden mit 1,57 g (11,29 mmol) 2-Methoxy-ethylbromid und 4,15 g Kaliumcarbonat bei 90°C gerührt. Man dampft im Vakuum ein und verteilt den Rückstand zwischen 100 ml Wasser und 50 ml Diethylether. Die wässrige Phase wird mit 10 5 N Salzsäure auf pH 2 eingestellt und zur Trockne gedampft. Den Rückstand erhitzt man mit 200 ml Methanol unter Rückfluß, filtriert vom Ungelösten ab, dampft im Vakuum zur Trockne, löst den Rückstand in 50 ml Wasser, stellt mit 5 N Salzsäure auf pH 2 und gibt die Lösung über eine Säule mit 200 ml Kationenaustauscher IRC 50. Man eluiert zunächst mit 0,5 l Wasser, die man verwirft. Anschließend wird mit 0,5 l 0,5 N Ammoniaklösung 15 eluiert. Man dampft im Vakuum nahezu zur Trockne, versetzt mit 100 ml Wasser und gibt unter Rühren soviel Kationenaustauscher IRC 50 zu, bis ein pH-Wert von 3,5 erreicht ist. Die Lösung wird dann filtriert und lyophilisiert. Man erhält 2,49 g der Titelverbindung mit einem Wassergehalt von 4,30 %.

20 Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 50,48 H 7,79 N 13,85

gef.: C 50,31 H 7,91 N 13,95

25 b) Dysprosium-Komplex von 10-(3-oxabutyl)-1,4,7-tris-(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

2 g (4,95 mmol) wasserfreie Substanz) der Titelverbindung aus Beispiel 6a werden in 25 ml Wasser mit 922 mg Dysprosiumoxid 8 Stunden bei 85°C gerührt. Man kühlt auf 30 Raumtemperatur und rührt die Lösung 1 Stunde mit 1 ml saurem Ionenaustauscher (AMB 252c, H⁺-Form) und 1 ml basischen Ionenaustauscher (IRA 67, OH⁻-Form). Man filtriert, lyophilisiert und erhält 2,54 g der Titelverbindung.

Wassergehalt: 5,1 %

35 Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 36,20 H 5,18 Dy 28,81 N 9,93

gef.: C 36,77 H 5,32 Dy 28,66 N 10,05

c) Praseodym-Komplex von 10-(3-oxabutyl)-1,4,7-tris-(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraaza-cyclododecan

- 5 2,5 g (6,18 mmol, wasserfreie Substanz) der Titelverbindung aus Beispiel 6a werden in 30 ml Wasser mit 1,019 g (3,09 mmol) Praseodymoxid 5 Stunden bei 85°C gerührt. Man kühlt auf Raumtemperatur und rührt die Lösung 1 Stunde mit 1,3 ml saurem Ionenaustauscher (AMB 252c, H⁺-Form) und 1,3 mal basischen Ionenaustauscher (IRA 67, OH⁻-Form). Man filtriert, lyophilisiert und erhält 3,10 g der Titelverbindung mit einem
- 10 Wassergehalt von 4,05 % als hellgrünen Feststoff.

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 37,64	H 5,39	N 10,33	Pr 25,98
gef.:	C 37,96	H 5,49	N 10,32	Pr 25,69

15

d) Holmium-Komplex von 10-(3-oxabutyl)-1,4,7-tris-(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

- 20 Analog zu Beispiel 6c wird Holmium(III)oxid anstelle von Praseodymoxid eingesetzt. Ausbeute: 90 % d. Th. eines farblosen Feststoffs
Wassergehalt: 4,90 %

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

25 ber.:	C 36,05	H 5,16	Ho 29,12	N 9,89
gef.:	C 36,35	H 5,41	Ho 29,01	N 9,97

- 30 e) Ytterbium-Komplex von 10-(3-oxabutyl)-1,4,7-tris-(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

Analog zu Beispiel 6c wird Ytterbium(III)oxid anstelle von Praseodymoxid eingesetzt. Ausbeute: 90 % d. Th. eines farblosen Feststoffs
Wassergehalt: 5,3 %

35

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 35,54	H 5,09	N 9,75	Yb 30,12
gef.:	C 35,80	H 5,31	N 9,80	Yb 30,07

f) Samarium-Komplex von 10-(3-oxabutyl)-1,4,7-tris-(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetra-azacyclododecan

- 5 Analog zu Beispiel 6c wird Samarium(III)oxid anstelle von Praseodymoxid eingesetzt.
Ausbeute: 93 % d. Th. eines farblosen Feststoffs
Wassergehalt: 5,00 %

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

10	ber.:	C 37,00	H 5,30	N 10,15	Sm 27,24
	gef.:	C 37,32	H 5,52	N 10,09	Sm 27,02

- 15 g) Gadolinium-Komplex von 10-(3-oxabutyl)-1,4,7-tris-(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetra-azacyclododecan

Analog zu Beispiel 6c wird Gadoliniumoxid anstelle von Praseodymoxid verwendet.
Ausbeute: 91 % d. Th. eines farblosen Feststoffs
Wassergehalt: 5,05 %

20

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

	ber.:	C 36,54	H 5,23	Gd 28,14	N 10,02
	gef.:	C 37,02	H 5,27	Gd 27,88	N 10,17

25

- h) Europium-Komplex von 10-(3-oxabutyl)-1,4,7-tris-(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetra-azacyclododecan

- 30 Analog zu Beispiel 6c wird Europium(III)oxid anstelle von Praseodymoxid verwendet.
Ausbeute: 95 % d. Th. eines farblosen Feststoffs
Wassergehalt: 4,30 %

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

	ber.:	C 36,89	H 5,28	Eu 27,46	N 10,12
35	gef.:	C 37,31	H 5,40	Eu 27,00	N 10,22

Beispiel 7

a) 10-(4,4-Dimethyl-3-oxa-pentyl)-1,4,7-tris-(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclo-
dodecan

5

5 g (14,43 mmol) 1,4,7,-Tris-(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan werden in 75 ml Dimethylformamid 18 Stunden mit 3,14 g (17,35 mmol) (2-Bromethyl)-tert.-butylether und 6,50 g Kaliumcarbonat bei 95°C gerührt. Man dampft im Vakuum ein und löst den Rückstand in 100 ml Wasser, stellt den pH-Wert durch Zugabe von 12 N Salzsäure auf 2
10 ein und gibt die Lösung auf eine Säule von 320 ml Kationenaustauscher IR-120 (H⁺-Form). Man eluiert mit 2 l Wasser, die man verwirft, danach mit 2 l 0,5 N Ammoniaklösung. Diese Lösung dampft man im Vakuum ein, löst den Rückstand in 100 ml Wasser. Unter Rühren gibt man portionsweise soviel Kationenaustauscher IR-120 zu bis zu einem pH-Wert von 3,5. Man filtriert und lyophilisiert die Lösung und erhält
15 4,19 g der Titelverbindung als weißen Feststoff mit einem Wassergehalt von 6,3 %.

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 53,79 H 8,58 N 12,54

gef.: C 54,01 H 8,49 N 12,70

20

b) Dysprosium-Komplex von 10-(4,4-Dimethyl-3-oxa-pentyl)-1,4,7-tris(carboxymethyl)-
1,4,7,10-tetraazacyclododecan

25 2,5 g (5,60 mmol, wasserfreie Substanz) der Titelverbindung aus Beispiel 7a werden mit 1,044 g Dysprosiumoxid (2,80 mmol) in 30 ml Wasser 5 Stunden bei 90°C gerührt. Nach dem Abkühlen rührt man die Lösung 1 Stunde mit 1,2 ml saurem Ionenaustauscher (AMB 252 c, H⁺-Form) und 1,2 mal basischen Ionenaustauscher (IRA 67, OH⁻-Form). Man filtriert, lyophilisiert und erhält 2,55 g der Titelverbindung als Feststoff.

30 Wassergehalt: 4,35 %

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 39,63 H 5,82 Dy 26,81 N 9,24

gef.: C 39,83 H 5,90 Dy 26,60 N 9,32

35

- c) Praseodym-Komplex von 10-(4,4-Dimethyl-3-oxa-pentyl)-1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

Analog zu Beispiel 7b wird Praseodym(III)oxid anstelle von Dysprosiumoxid eingesetzt.

- 5 Ausbeute: 72 % eines hellgrünen Feststoffs

Wassergehalt: 4,2 %

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

	ber.:	C 41,10	H 6,04	N 9,59	Pr 24,11
10	gef.:	C 41,29	H 6,30	N 9,68	Pr 23,95

Beispiel 8

- 15 a) 1,4-Di[4,7,10-tris(benzyloxycarbonyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1-yl]-2,3-dihydroxybutan

44,43 g (77,3 mmol) 1,4,7-tris-(Benzyloxycarbonyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan (hergestellt nach Chem. Soc. Perkin Trans 1, 12: 3329, 1991) und 2,21 g (25,67 mmol)

- 20 1,2-3,4-Diepoxybutan in 200 ml n-Butanol werden 3 Tage unter Rückfluß erhitzt. Man engt im Vakuum zur Trockne ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Methylenchlorid/Hexan/Aceton = 20/10/1).

Ausbeute: 15,22 g (48 % der Theorie bezogen auf 1,2-3,4-Diepoxybutan) eines zähen Öls

- 25 Analyse:

	ber.:	C 66,11	H 6,69	N 9,07
	gef.:	C 66,03	H 6,80	N 9,15

- 30 b) 1,4-Di[4,7,10-tris(benzyloxycarbonyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1-yl]-2,3-dimethoxybutan

- Zu 15 g (12,14 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 8a und 1,44 g (60 mmol) Natriumhydrid in 200 ml Dimethylformamid gibt man 8,52 g (60 mmol) Methyljodid und
 35 rührt 48 Stunden bei 60° C. Man gibt 1000 ml Wasser hinzu und extrahiert 2 mal mit 300 ml Essigsäureethylester. Die vereinigten organischen Phasen werden 2 mal mit 500 ml Wasser extrahiert, anschließend die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet

und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Methylenchlorid/Hexan/Aceton = 20/10/1).

Ausbeute: 13,65 g (89 % der Theorie) eines farblosen Öls

5 Analyse:

ber.: C 66,54 H 6,86 N 8,87

gef.: C 66,39 H 6,95 N 8,71

10 c) 1,4-Di[1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1-yl]-2,3-dimethoxybutan

13,5 g (10,68 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 8b werden in 300 ml Ethanol gelöst und 4 g Palladium-Katalysator (10 % Pd/C) zugegeben. Man hydriert 12 Stunden bei Raumtemperatur. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockne
15 eingedampft.

Ausbeute: 4,9 g (quantitativ) eines leicht cremefarbenen Feststoffes

Analyse:

ber.: C 57,61 H 10,99 N 24,43

20 gef.: C 57,51 H 10,93 N 24,48

d) 1,4-Di[4,7,10-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1-yl]-2,3-dimethoxybutan

25

4,8 g (10,46 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 8c werden in 80 ml Wasser gelöst und 13,96 g (100,5 mmol) Bromessigsäure zugesetzt. Der pH-Wert wird mit 6 normaler Kalilauge auf 9,5 gebracht. Man erwärmt auf 60° C und erhält den pH-Wert durch Zugabe von 6 n Kalilauge zwischen 9,5-10. Nach 24 Stunden Rühren bei 60° C kühlt man im

30 Eisbad, stellt mit konzentrierter Salzsäure auf pH 1 ein und dampft im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird in wenig Wasser gelöst und auf eine Kationenaustauschersäule (IR 120) gegeben. Nach Spülung mit Wasser wird der Ligand mit 0,5 normaler wäßriger Ammoniak-Lösung eluiert. Die Fraktionen werden eingedampft, das Ammoniumsalz mit wenig Wasser aufgenommen und über eine
35 Anionenaustauschersäule (IRA 67) gegeben. Man wäscht zuerst mit Wasser und eluiert dann mit 0,5 normaler wäßriger Ameisensäure. Man dampft im Vakuum ein, löst den Rückstand in wenig heißem Ethanol und gibt Aceton hinzu. Nach Kühlung im Eisbad kristallisiert die Titelverbindung aus.

Ausbeute: 4,77 g (51 % der Theorie) eines hygroskopischen Feststoffes
Wassergehalt: 9,7 %

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

5 ber.: C 50,61 H 7,74 N 13,89
gef.: C 50,50 H 7,81 N 13,78

e) Bis-Praseodym-Komplex von 1,4-Di[4,7,10-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-
10 tetraazacyclododecan-1-yl]-2,3-dimethoxybutan

4,5 g (5,577 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 8d werden in 50 ml Wasser gelöst
und 1,84 g (5,577 mmol) Praseodymoxid zugegeben. Man rührt 3 Stunden bei 90° C. Die
Lösung wird eine Stunde mit 2 ml saurem Ionenaustauscher (AMB 252c/H⁺-Form) und
15 2 ml schwach basischem Austauscher (IRA 67/OH⁻-Form) bei Raumtemperatur gerührt.
Es wird vom Austauscher abfiltriert und das Filtrat gefriergetrocknet.
Ausbeute: 6,47 g (97 % der Theorie) eines glasigen Feststoffes
Wassergehalt: 6,3 %

20 Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 37,72 H 5,21 N 10,35 Pr 26,03
gef.: C 37,65 H 5,29 N 10,24 Pr 25,95

25 Beispiel 9

a) 1,7-Di[4,7,10-tris(benzyloxycarbonyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1-yl]-2,6-
dihydroxy-4-oxaheptan

30 44,43 g (77,3 mmol) 1,4,7-tris-(Benzyloxycarbonyl)-1,4,7,10-tetraazocyclododecan
(hergestellt nach Chem. Soc. Perkin Trans 1, 12: 3329, 1991) und 3,34 g (25,67 mmol)
1,2-6,7-Diepoxy-4-oxa-heptan in 200 ml n-Butanol werden 3 Tage unter Rückfluß erhitzt.
Man engt im Vakuum zur Trockne ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel
(Laufmittel: Methylenchlorid/Hexan/Aceton = 20/10/1).

35 Ausbeute: 17,74 g (54 % der Theorie bezogen auf 1,2-6,7-Diepoxy-4-oxa-heptan) eines
zähen Öls.

Analyse:

ber.: C 65,71 H 6,77 N 8,76

gef.: C 65,65 H 6,84 N 8,70

5

b) 1,7-Di[4,7,10-tris(benzyloxycarbonyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1-yl]-2,6-dimethoxy-4-oxaheptan

10 Zu 17,5 g (13,68 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 9a und 1,64 g (68 mmol) Natriumhydrid in 230 ml Dimethylformamid gibt man 9,65 g (68 mmol) Methyljodid und rührt 48 Stunden bei 60° C. Man gibt 1000 ml Wasser hinzu und extrahiert 2 mal mit 300 ml Essigsäureethylester. Die vereinigten organischen Phasen werden 2 mal mit 500 ml Wasser extrahiert, anschließend die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel gereinigt
15 (Laufmittel: Methylenchlorid/Hexan/Aceton = 20/10/1).
Ausbeute: 15,74 g (88 % der Theorie) eines farblosen Öls

Analyse:

ber.: C 66,14 H 6,94 N 8,57

20 gef.: C 64,07 H 6,91 N 8,61

c) 1,7-Di(1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1-yl)-2,6-dimethoxy-4-oxaheptan

25 15,5 g (11,85) mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 9b werden in 300 ml Ethanol gelöst und 4 g Palladium-Katalysator (10 % Pd/C) zugegeben. Man hydriert 12 Stunden bei Raumtemperatur. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingedampft.

Ausbeute: 5,96 g (quantitativ) eines leicht cremefarbenen Feststoffes

30

Analyse:

ber.: C 57,34 H 10,83 N 22,29

gef.: C 57,28 H 10,90 N 22,19

35

d) 1,7-Di[4,7,10-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1-yl]-2,6-dimethoxy-4-oxaheptan

5 5,8 g (11,54 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 9 c werden in 100 ml Wasser gelöst und 16,03 g (115,4 mmol) Bromessigsäure zugesetzt. Der pH-Wert wird mit 6 normaler Kalilauge auf 9,5 gebracht. man erwärmt auf 60° C und hält den pH-Wert durch Zugabe von 6 n Kalilauge zwischen 9,5-10. Nach 24 Stunden Rühren bei 60° C kühlt man im Eisbad, stellt mit konzentrierter Salzsäure auf pH 1 ein und dampft im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird in wenig Wasser gelöst und auf eine Kationenaustauschersäule (IR 120) gegeben. Nach Spülung mit Wasser wird der Ligand mit 0,5 normaler wäßriger Ammoniak-Lösung eluiert. Die Fraktionen werden eingedampft, das Ammoniumsalz mit wenig Wasser aufgenommen und über eine Anionenaustauschersäule (IRA 67) gegeben. Man wäscht zuerst mit Wasser und eluiert dann mit 0,5 normaler wäßriger Ameisensäure. Man dampft im Vakuum ein, löst den Rückstand in wenig heißem
10 Ethanol und gibt Aceton hinzu. Nach Kühlung im Eisbad kristallisiert die Titelverbindung aus.

Ausbeute: 6,65 (61 % der Theorie) eines hygroskopischen Feststoffes

Wassergehalt: 10,1 %

20 Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 50,81 H 7,82 N 13,17

gef.: C 50,74 H 7,85 N 13,05

25 e) Bis Europium-Komplex von 1,7-Di[4,7,10-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1-yl]-2,6-dimethoxy-4-oxaheptan

6,5 g (7,638 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 9d werden in 50 ml Wasser gelöst und 2,68 g (7,638 mmol) Europiumoxid zugegeben. Man rührt 3 Stunden bei 90° C. Die
30 Lösung wird eine Stunde mit 2 ml saurem Ionenaustauscher (AMB 252c/H⁺-Form) und 2 ml schwach basischem Austauscher (IRA 67/OH⁻-Form) bei Raumtemperatur gerührt. Es wird vom Austauscher abfiltriert und das Filtrat gefriergetrocknet.

Ausbeute: 9,26 g (98 % der Theorie) eines glasigen Feststoffes.

Wassergehalt: 7,2 %

35

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 37,64 H 5,26 N 9,75 Eu 26,45

gef.: C 37,53 H 5,30 N 9,70 Eu 26,35

Beispiel 10

5 Für ausgewählte Komplexe wurden zur Bestimmung verschiedener für die
Temperaturmessung bedeutsamer Parameter entsprechende in-vitro Messungen
durchgeführt. Dazu wurde von dem jeweiligen Komplex eine 0,01 molare wässrige
Lösung hergestellt und bei verschiedenen Temperaturen im Bereich zwischen 46 °C und
26°C vermessen. Das intensive Signal des Lösungsmittels (H₂O) wurde durch selektive
10 Vorsättigung und durch die Verwendung von schmalbandigen Audiofiltern unterdrückt.
Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in der Fig. 3/3 zusammengefaßt.

Beispiel 11

15

a) 4-(α,α,α -Tris(hydroxymethyl)-methyl)-1,7-bis(p-tolylsulfonyl)-1,4,7-triazaheptan

Zu 40 g (330 mmol) Tris-(hydroxymethyl)-methylamin gelöst in einer Mischung aus
Ethanol/Wasser/Acetonitril (200/50/200 ml) gibt man 143,3 g (726 mmol) Tosylaziridin zu
20 und rührt 2 Tage bei 45 °C. Man dampft zur Trockne ein und chromatographiert den Rück-
stand an Kieselgel (Laufmittel: Methylenchlorid/Ethanol 15:1).

Ausbeute: 97 g (57 % d. Th.) eines glasigen Feststoffs

Elementaranalyse:

25 ber.: C 51,24 H 6,45 N 8,15

gef.: C 51,41 H 6,55 N 8,02

b) 1-((α,α,α -Tris(hydroxymethyl)-methyl)-4,7,10-tris(p-tolylsulfonyl)-1,4,7,10-tetraaza-
30 cyclododecan

95 g (184,2 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 11a) werden in 900 ml Dimethyl-
formamid gelöst und 24,31 g (1013 mmol) Natriumhydrid zugegeben. Man rührt 2 Stunden
bei Raumtemperatur, anschließend wird auf 100 °C erwärmt. In diese Lösung tropft man
35 104,6 g (184,2 mmol) N-Bis[2-(4-Methylphenylsulfonyloxy)-ethyl]-4-methyl-phenylsulfon-
amid gelöst in 700 ml Dimethylformamid über 3 Stunden zu und rührt dann über Nacht bei
100 °C. Man engt im Vakuum zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in 2000 ml Wasser
auf und extrahiert 5 mal mit je 300 ml Methylenchlorid. Die organische Phase wird über

Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel= Methylenchlorid/Ethanol 20:1)

Ausbeute: 50,36 g (37 % d. Th.) eines cremefarbenen Feststoffs

5 Elementaranalyse:

ber.: C 53,64 H 6,27 N 7,58 S 13,02

gef.: C 53,75 H 6,38 N 7,49 S 12,87

10 c) 1-(α,α,α -Tris(methoxymethyl)-methyl)-4,7,10-tris(p-tolylsulfonyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

50 g (67,66 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 11 b) werden in 500 ml Dimethylformamid gelöst und 6,5 g (270,64 mmol) Natriumhydrid zugegeben. Man rührt 6 Stunden
15 bei Raumtemperatur. Dann tropft man 38,4 g (270,64 mol) Jodmethan gelöst in 100 ml Dimethylformamid über 30 Minuten zu und rührt anschließend über Nacht bei 50 °C. Man gibt vorsichtig 2000 ml Eiswasser zu und extrahiert 3 mal mit 300 ml Ethylacetat. Die organische Phase wird 2 mal mit 10 %iger Kochsalzlösung ausgeschüttelt und anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Eindampfen der organischen Phase im Vakuum
20 wird der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel= Methylenchlorid/Aceton 15:1).

Ausbeute: 47,56 g (90 % d. Th.) eines farblosen Feststoffs

Elementaranalyse:

25 ber.: C 55,36 H 6,71 N 7,17 S 18,44

gef.: C 55,43 H 6,80 N 7,05 S 18,30

30 d) 1-(α,α,α -Tris(methoxymethyl)-methyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

Zu 45 g (57,62 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 11c) in 1000 ml n-Butanol gibt man bei 100 °C portionsweise 39,75 g (1,73 mol) Natrium zu und rührt über Nacht bei dieser Temperatur. Man kühlt auf Raumtemperatur ab, und gibt 1000 ml 20 %ige Kochsalzlösung zu. Die organische Phase wird abgetrennt und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der
35 Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel= Ethanol/25 % aqu. Ammoniaklösung 10:1).

Ausbeute: 12,29 g (67 % d. Th.) eines zartgelben Öls, das beim Stehenlassen erstarrt
Wassergehalt: 5,1 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 56,57 H 10,76 N 17,59

gef.: C 56,40 H 10,85 N 17,43

5

e) 1-(α,α,α -Tris(methoxymethyl)-methyl)-4,7,10-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraaza-cyclododecan

12 g (37,68 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 11d) werden in 200 ml Wasser gelöst
10 und 26,2 g (188,4 mmol) Bromessigsäure zugesetzt. Der pH-Wert wird mit 6 normaler
Kalilauge auf 9,5 gebracht. Man erwärmt auf 60 °C und hält den pH-Wert durch Zugabe
von 6n Kalilauge zwischen 9,5-10. Nach 24 Stunden Rühren bei 60 °C kühlt man im Eisbad,
stellt mit konz. Salzsäure auf pH 1 und dampft zur Trockne ein. Der Rückstand wird auf
eine Kationenaustauschersäule (IR 120/H⁺-Form) gegeben. Nach Spülung mit Wasser wird
15 der Ligand mit 0,5 normaler wässriger Ammoniak-Lösung eluiert. Die Fraktionen werden
eingedampft und über eine Anionenaustauschersäule (IRA 67/OH⁻-Form) gegeben. Man
wäscht mit Wasser und eluiert dann mit 0,5 normaler Ameisensäure. Man dampft im
Vakuum zur Trockne ein, löst den Rückstand in wenig heißem Methanol und gibt Aceton
zu. Nach Kühlung im Eisbad kristallisiert die Titelverbindung aus.
20 Ausbeute: 13,17 g (71 % d. Th.) eines glasigen Feststoffs
Wassergehalt: 9,3 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 51,21 H 8,18 N 11,37

25 gef.: C 51,13 H 8,31 N 11,24

f) Praseodym-Komplex von 1-(α,α,α -Tris(methoxymethyl)-methyl)-4,7,10-tris(carboxy-
methyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

30

4 g (8,12 mol) der Titelverbindung aus Beispiel 11e) werden in 40 ml Wasser gelöst und
1,34 g (4,06 mol) Praseodymoxid zugegeben. Man rührt 3 Stunden bei 90 °C. Die Lösung
wird eine Stunde mit 5 ml saurem Ionenaustauscher (AMB 252c/H⁺-Form) und 5 ml
schwach basischem Austauscher (IRA 67/OH⁻-Form) bei Raumtemperatur gerührt. Es wird
35 vom Austauscher abfiltriert und gefriergetrocknet.
Ausbeute: 5,07 g (99 % d. Th.) eines glasigen Feststoffs
Wassergehalt: 10,1 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

-38-

ber.:	C 40,01	H 5,92	N 8,89	Pr 22,35
gef.:	C 39,87	H 6,03	N 8,73	Pr 22,21

- 5 g) Europium-Komplex von 1-(α,α,α -Tris(methoxymethyl)-methyl)-4,7,10-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

4 g (8,12 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 11e) werden in 40 ml Wasser gelöst und 1,43 g (4,06 mol) Europiumoxid zugegeben. Man rührt 3 Stunden bei 90 °C. Die Lösung wird eine Stunde mit 5 ml saurem Ionenaustauscher (AMB 252c/H⁺-Form) und 5 ml schwach basischem Austauscher (IRA 67/OH⁻-Form) bei Raumtemperatur gerührt. Es wird vom Austauscher abfiltriert und gefriergetrocknet.

Ausbeute: 5,10 g (98 % d. Th.) eines glasigen Feststoffs

Wassergehalt 9,7 %

- 15 Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 39,32	H 5,81	N 8,73	Eu 23,69
gef.:	C 39,25	H 5,96	N 8,61	Eu 23,55

- 20 h) Dysprosium-Komplex von 1-(α,α,α -Tris(methoxymethyl)-methyl)-4,7,10-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

4 g (8,12 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 11e) werden in 40 ml Wasser gelöst und 1,43 g (4,06 mol) Dysprosiumoxid zugegeben. Man rührt 3 Stunden bei 90 °C. Die Lösung wird eine Stunde mit 5 ml saurem Ionenaustauscher (AMB 252c/H⁺-Form) und 5 ml schwach basischem Austauscher (IRA 67/OH⁻-Form) bei Raumtemperatur gerührt. Es wird vom Austauscher abfiltriert und gefriergetrocknet.

Ausbeute: 5,24 g (99 % d. Th.) eines glasigen Feststoffs

Wassergehalt 8,9 %

30

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 38,68	H 5,72	N 8,59	Dy 24,92
gef.:	C 38,51	H 5,83	N 8,47	Dy 24,81

35

Beispiel 12

- a) 10-(3,6-Dioxa-heptyl)-1,4,7-tris-(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

- 3 g (8,66 mmol) 1,4,7-tris-(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan werden in 50 ml Dimethylformamid 10 Stunden mit 1,83 g (10 mmol) 1-Brom-3,6-dioxa-heptan, 100 mg Natriumjodid und 4 g Kaliumcarbonat bei 90°C gerührt. Man dampft im Vakuum ein und verteilt den Rückstand zwischen 100 ml Wasser und 50 ml Diethylether. Die wässrige
- 5 Phase wird mit 5 N Salzsäure auf pH 2 eingestellt und zur Trockne gedampft. Den Rückstand erhitzt man mit 200 ml Methanol unter Rückfluß, filtriert vom Ungelösten ab, dampft im Vakuum zur Trockne, löst den Rückstand in 50 ml Wasser, stellt mit 5 N Salzsäure auf pH 2 und gibt die Lösung über eine Säule mit 200 ml Kationenaustauscher IRC 50. Man eluiert zunächst mit 0,5 l Wasser, die man verwirft. Anschließend wird mit 0,5 l 0,5 N
- 10 Ammoniaklösung eluiert. Man dampft im Vakuum nahezu zur Trockne, versetzt mit 100 ml Wasser und gibt unter Rühren soviel Kationenaustauscher IRC 50 zu, bis ein pH-Wert von 3,5 erreicht ist. Die Lösung wird dann filtriert und lyophilisiert. Man erhält 2,95 g der Titelverbindung mit einem Wassergehalt von 3,5 %.

- 15 Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 50,88 H 8,09 N 12,49

gef.: C 50,92 H 7,81 N 12,32

- 20 b) Praseodym-Komplex von 10-(3,6-Dioxa-heptyl)-1,4,7-tris-(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

- 2,50 g (5,57 mmol, bezogen auf wasserfreie Substanz) der Titelverbindung aus Beispiel 12a) werden in 30 ml Wasser mit 919 mg Praseodymoxid 4 Stunden bei 85°C gerührt. Man
- 25 kühlt auf Raumtemperatur, filtriert und rührt die Lösung eine Stunde mit 1,5 ml saurem Ionenaustauscher (AMB 252c, H⁺-Form) und 1,5 ml basischem Ionenaustauscher (IRA 67, OH⁻-Form). Man filtriert, lyophilisiert und erhält 2,85 g der hellgrünen Titelverbindung mit einem Wassergehalt von 5,05 %.

- 30 Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 38,92 H 5,67 N 9,55 Pr 24,03

gef.: C 38,69 H 5,91 N 9,71 Pr 23,89

- 35 c) Dysprosiumkomplex von 10-(3,6-Dioxa-heptyl)-1,4,7-tris-(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

Analog zu Beispiel 12b) wird Dysprosiumoxid an Stelle von Praseodymoxid eingesetzt. Man erhält 3 g der Titelverbindung mit einem Wassergehalt von 4,5 %.

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 37,53 H 5,47 Dy 26,73 N 9,22

gef.: C 37,71 H 5,70 Dy 26,59 N 9,38

5

Beispiel 13

Ziel der Untersuchung:

- 10 In vivo Temperaturmessung am narkotisierten Tier nach i.v. Gabe der Verbindung hergestellt nach Beispiel 6 c) mit ^1H -Magnetresonanzspektroskopie (MRS). Vergleich der Meßergebnisse mit den Meßwerten einer Vergleichsmessung mit einem Temperaturfühler.

Vorgehen:

- 15 Geräte: Elektrischer Temperaturfühler OTD 85, Fa. Ellab
Kernspintomograph: SIS 85/310, Fa. SISCO. 2 Tesla Magnet, Fa. Oxford.

- Für die ^1H -MRS wurde eine Oberflächenspule mit \varnothing 20 mm im Leberbereich der Tiere platziert. Es wurden Spektren mit 3-facher Wasserunterdrückung und Anregung mit
20 frequenzselektivem Gausspuls (4 ms) mit $nt=1000$ und $TR=0,25$ sec aufgenommen.
Tiere: Ratte Wistar Han, 150g $n=3$.
Substanz: Verbindung hergestellt nach Beispiel 6 c), wässrige Lösung, 500 mmol/L, pH 7,4.
Dosis: 0,75 bis 1 mmol/kg i.v.

- 25 Die Tiere wurden zu Beginn der Untersuchung narkotisiert (Rompun-Ketavet). Danach sank ihre Körpertemperatur deutlich ab. Die Tiere wurden im Kernspintomographen auf einem Wasserbett platziert, das zunächst auf Raumtemperatur belassen wurde. Es wurde gewartet, bis sich eine konstante Temperatur eingestellt hatte, die rektal mit einem Temperaturfühler gemessen wurde. Danach wurde die erste Dosis der Verbindung 6 c)
30 verabreicht und es wurden hintereinander 6 Spektren á 4,3 Minuten aufgenommen. Anschließend wurde die rektale Temperatur erneut gemessen und danach das Wasserbett auf 41 °C erwärmt und wieder gewartet bis sich im Tier eine konstante rektale Temperatur eingestellt hatte. Die rektale Temperatur stieg durch diese Erwärmung um etwa 2-3 °C an. Nach Gabe einer zweiten Dosis der Verbindung 6 c) (die erste Dosis war in der
35 Zwischenzeit bereits renal eliminiert worden) wurden erneut 6 Spektren á 4,3 Minuten aufgenommen. Anschließend wurde die rektale Temperatur erneut gemessen.

Die Auswertung der Spektren erfolgte durch Bestimmung des chemical shifts des Meßsignals vom Wassersignal, das als Referenz diente. Die Umrechnung des chemical shifts

des Meßsignals in die Temperatur erfolgte mittels einer Eichkurve, die in Rinderplasma bei einer Konzentration von 2,5 mmol/L der Verbindung 6 c) aufgenommen wurde und die in vivo Bedingungen möglichst genau widerspiegelt.

5 Ergebnis:

In der Tabelle sind die Ergebnisse der Messung der Körpertemperatur der drei untersuchten Tiere zusammengefaßt. Die erste Spalte gibt den Mittelwert \pm Stdabw. der Messung mit dem Temperaturfühler vor und nach der Spektroskopie an. Die Meßwerte der 6 Spektren wurden gemittelt und ihre Differenz zu dem Ergebnis des Thermofühlers wird in der zweiten Spalte angegeben. Die Stdabw. der 6 ^1H -MRS Meßwerte sind in der dritten Spalte angegeben und dienen als Maß für die Reproduzierbarkeit des Meßverfahrens.

	Temperaturfühler, rektal (n=2) [°C]	Meßunterschied zwischen ^1H -MRS und dem Temperaturfühler [°C]	Reproduzierbarkeit der ^1H -MRS (n=6) [°C]
Tier, Narkose 1	31.5 \pm 0.0	+ 2.3	\pm 0.4
2	29.9 \pm 0.7	+ 0.5	\pm 0.6
3	30.3 \pm 0.4	- 1.1	\pm 0.3
Tier, Narkose 1	34.5 \pm 0.1	0	\pm 0.2
+ erwärmt 2	31.6 \pm 0.7	+ 1.4	\pm 0.4
3	33.3 \pm 0.6	- 0.6	\pm 0.3

Bei den narkotisierten Tieren war mit einer Ausnahme, eine gute Übereinstimmung (Abweichung < 1.5 °C) zwischen den Meßwerten des Temperaturfühlers und der ^1H -MRS zu finden. Dabei ist zu berücksichtigen, daß die mit den beiden Methoden gemessenen Temperaturen nicht notwendigerweise exakt übereinstimmen müssen, da sie in verschiedenen Körperregionen gemessen werden (Temperaturfühler rektal und Spektroskopie im Leberbereich). Die Reproduzierbarkeit der jeweils 6 Spektren in einem Tier war gut (ca. ± 0.5 °C). Die Dosis von 0,75 bis 1 mmol/kg ist bei einer Messung mit der Oberflächenspule (ca. 5 ml erfaßtes Meßvolumen) ausreichend um über einen Zeitraum von etwa 30-45 Minuten p.a. mehrere aussagekräftige Spektren aufzunehmen.

Fazit:

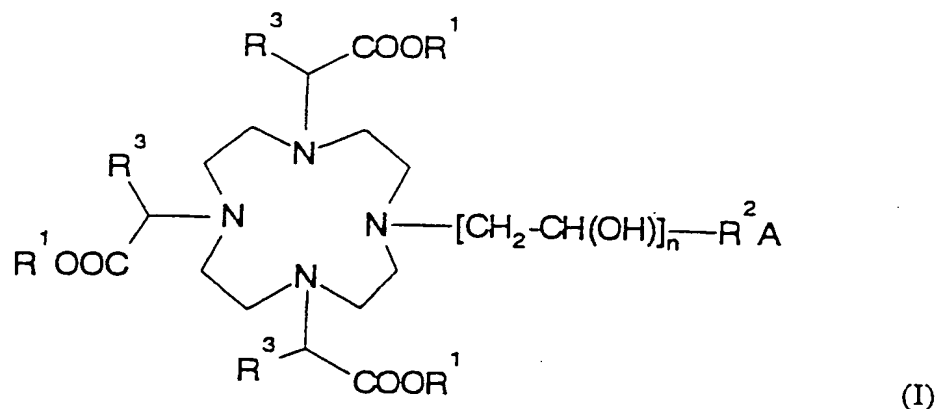
Mit der Verbindung 6 c) kann ein Temperaturunterschied von 1-2 °C in einem begrenzten Volumen mit ausreichender Verlässlichkeit (± 0.5 °C) dargestellt werden. Die Meßdauer für ein einzelnes Spektrum beträgt etwa 5 Minuten.

Literaturverzeichnis:

- (1) R. Duerst et al., Rev. Sci. Instrum. **36** (1965) 1896,
F. Conti, Rev. Sci. Instrum. **38** (1967) 128,
5 A.L. Van Geet, Anal. Chem. **40** (1968) 2227,
A.L. Van Geet, Anal. Chem. **42** (1970) 678,
C. Ammann et al., J. Magn. Reson. **46** (1982) 319;
(2) D.R. Vidrin et al., Anal. Chem. **48** (1976) 1301;
(3) R.K. Gupta et al., J. Magn. Reson. **40** (1980) 587;
10 (4) J.T. Bailey et al., J. Magn. Reson. **37** (1980) 353;
(5) P.E. Peterson, Anal. Chem. **50** (1978) 298;
(6) B.A. Berkowitz et al., NMR in Biomedicine **5** (1992) 65;
(7) M.J. Foster et al., J. Magn. Reson. **65** (1985) 497;
(8) K. Roth, Magn. Reson. Chem. **25** (1987) 429
15 (9) EP 0 095 124.

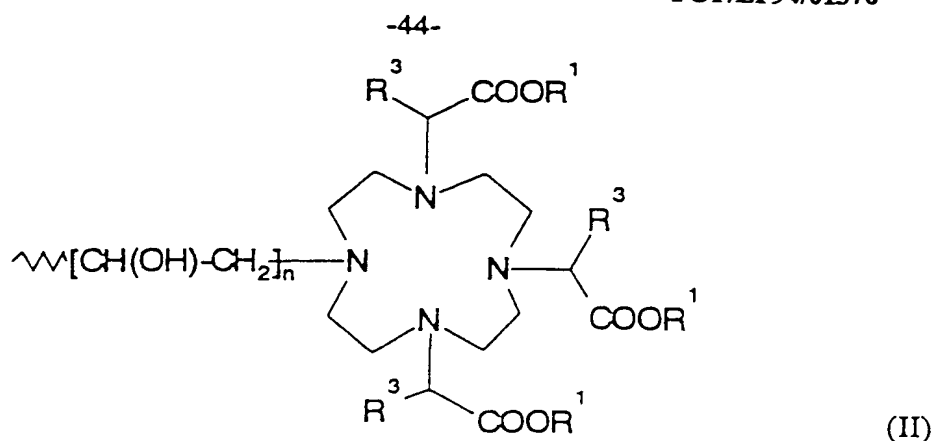
Patentansprüche

1. Verwendung von makrocyclischen Metallkomplexen bestehend aus mindestens einem Metallion eines Elementes der Ordnungszahlen 21-29, 42, 44 oder 57-70 und einem
- 5 Komplexbildner der allgemeinen Formel I



worin

- 10 n die Ziffern 0 oder 1 bedeutet
- R¹ unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder ein Metallionenäquivalent,
- R³ für ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte C₁-C₁₀ Alkylgruppe, die gegebenenfalls durch 1-5 C₁-C₆-Alkoxygruppen, Hydroxy-C₁-C₆-alkylgruppen und/oder Hydroxygruppen substituiert ist,
- 15 R² eine geradkettige oder verzweigte C₁-C₁₀ Alkylengruppe, die gegebenenfalls durch 1 bis 5 Sauerstoffatome und oder Carbonylgruppen unterbrochen ist und/oder gegebenenfalls durch 1 bis 5 Hydroxygruppen, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-alkylgruppen, -OR⁴ -, -CO-NR⁵R⁶ -, -NR⁵R⁶ - und/oder -NR⁵-CO-R⁶ - Reste substituiert ist, worin R⁴ für einen geradkettigen oder verzweigten C₁-C₄ Alkylrest steht und R⁵,
- 20 R⁶ unabhängig voneinander die Bedeutung von R³ haben und
- A für ein Wasserstoffatom oder einen zweiten makrocyclischen Rest der allgemeinen Formel II steht,



worin

n , R^1 und R^3 die angegebenen Bedeutungen haben,

- 5 wobei freie nicht zur Komplexierung der Metallionen benötigten Carbonsäuregruppen
gewünschtenfalls als Salz einer anorganischen oder organischen Base oder Aminosäure
und/oder als Ester oder Amid vorliegen, wobei mindestens zwei Reste R^1 für ein
Metallionenäquivalent stehen, als Temperatursonden in der NMR-Diagnostik.
- 10 2. Verwendung von makrocyclischen Metallkomplexen gemäß Anspruch 1 enthaltend
als Rest $-R^2-A$ eine $-CH_2CH_2OCH_3-$, $-CH_2CH_2O-C(CH_3)_3-$, $-CH_2-CH(OH)-CH_2OCH_3-$,
 $-CH_2-CH(OH)-CH_2O-CH(CH_3)_2-$, $-CH_2-CH(OH)-CH_2O-C(CH_3)_3-$, $-CH_2-CH(OH)-CH_3-$
 $-CH(CH_2OCH_3)_2-$, $-CH(CH_2OCH_3)-CH(OH)CH_2OH-$, $-CH_2-CH_2-NH-CH_3-$, $-CH_2-$
15 $-CH_2-N(CH_3)_2-$, $-CH_2-CO-N(CH_3)_2-$, $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_3-$, $-C(CH_2OCH_3)_3-$
Gruppe.
3. Verwendung des Praseodym-Komplexes von 10-(3-oxabutyl)-1,4,7-tris-
(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan zur Bestimmung der Gewebetemperatur.
- 20 4. Verwendung des Europium-Komplexes von 10-(3-oxabutyl)-1,4,7-tris-
(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan zur Bestimmung der Gewebetemperatur.
5. Diagnostische Mittel zur Bestimmung der Gewebetemperatur, enthaltend
mindestens eine Komplexverbindung der allgemeinen Formel I.
- 25 6. Diagnostische Mittel zur Bestimmung der Gewebetemperatur, enthaltend zwei
verschiedene Metallkomplexe nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das zur
Bestimmung der Temperatur herangezogene Signal des einen Komplexes einen negativen
Temperaturgradienten aufweist, das Signal des anderen Komplexes einen positiven
30 Temperaturgradienten aufweist.

1/3

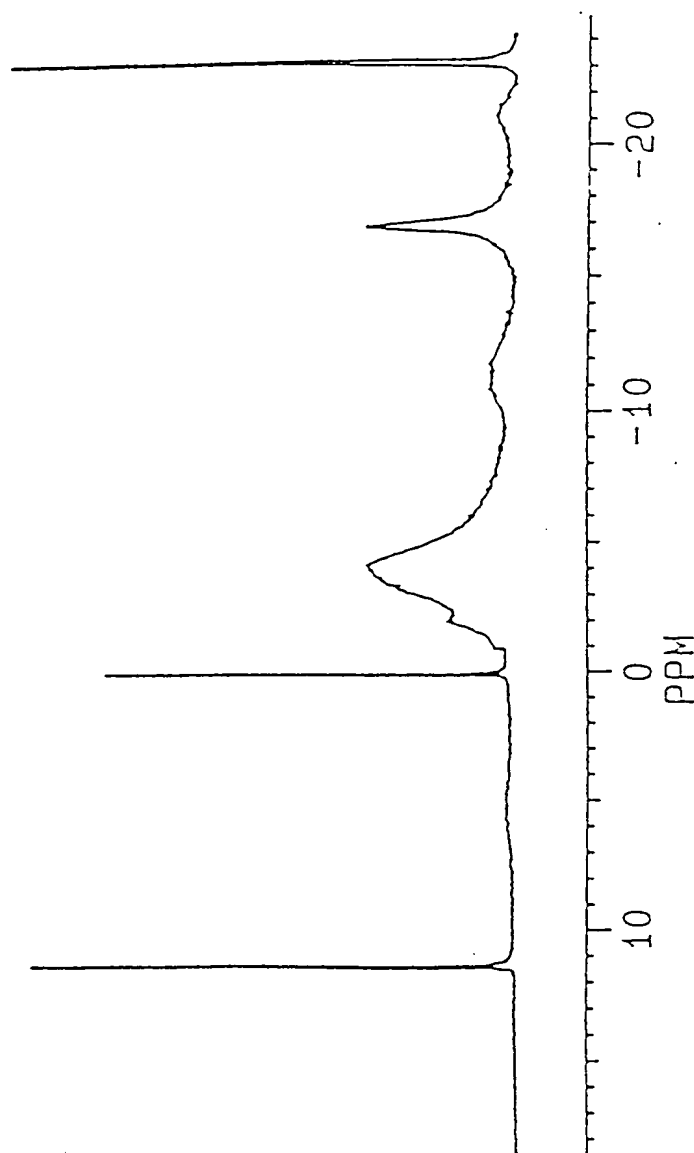


Fig. 1

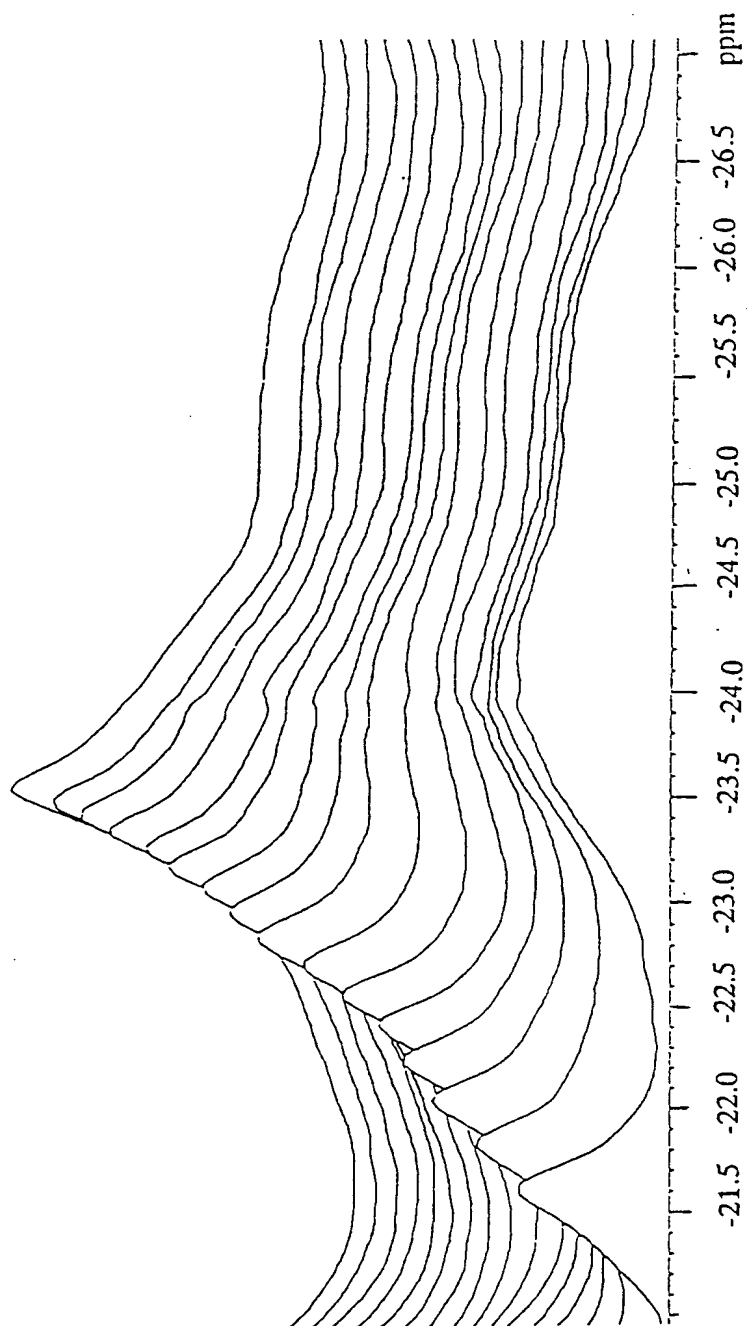


Fig. 2

Substanz Beispiel Nr	Zentralatom	signalgebende Gruppe	Temperaturgrad, [ppm/K]	Linienbreite [Hz]	chem. Verschiebung [ppm]	rel. Genauigkeit der Messung [ppm/Hz · K]
1d	Sm	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OCH}_3$	0,012	8	-1,36	$1,5 \times 10^{-3}$
2b	Sm	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{O}^t\text{Bu}$	0,011	8,5	-3,50	$1,3 \times 10^{-3}$
2c	Eu	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{O}^t\text{Bu}$	0,010	8	-2,5	$1,25 \times 10^{-3}$
6c	Pr	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$	0,145	25	-21	$5,8 \times 10^{-3}$
6h	Eu	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$	-0,055	15	12	$3,7 \times 10^{-3}$

Fig. 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP94/01376

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.5 C07D 257/02 A61K 49/00 A61K 49/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.5 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP, A,0 255 471 (SCHERING AG) 3 February 1988 see the whole document; examples 2,6,1113,17 ---	1-6
A	EP, A,0 292 689 (E.R. SQUIBB & SONS, INC) 30 November 1988; pages 27-31; claims ---	1-6
A	EP, A,0 299 795 (NYCOMED AS) 18 January 1989 pages 32-38; examples 22-38; pages 40-42; claims ---	1-6
A	EP, A,0 434 345 (E.R. SQUIBB & SONS, INC) 26 June 1991 see the whole document ---	1-6
A	EP, A,0 434 346 (E.R. SQUIBB & SONS, INC) 26 June 1991 see the whole document ---	1-6
A	EP, A,0 448 191 (SCHERING AG) 25 September 1991 see the whole document ---	1-6
A	EP, A,0 485 045 (SCHERING AG) 13 May 1992 see pages 37-40; claims ---	1-6

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 August 1994 (16.08.94)

Date of mailing of the international search report

24 August 1994 (24.08.94)

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP94/01376

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP, A, 0 512 661 (SCHERING AG) 11 November 1992 pages 25-28; claims	1-6
P, A	WO, A, 93 24469 (SCHERING AG) 9 December 1993 pages 26-29; claims	1-6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inter ☐ National Application No
PCT/EP 94/01376

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
EP-A-0255471	03-02-88	DE-A-	3625417	11-02-88
		AU-B-	604249	13-12-90
		AU-A-	7621787	04-02-88
		DE-A-	3781620	15-10-92
		ES-T-	2052599	16-07-94
		JP-A-	63041468	22-02-88

EP-A-0292689	30-11-88	US-A-	4885363	05-12-89
		CA-A-	1296715	03-03-92
		JP-A-	1052764	28-02-89

EP-A-0299795	18-01-89	AU-A-	1998088	13-02-89
		AU-B-	640263	19-08-93
		AU-A-	8343191	07-11-91
		DE-A-	3869251	23-04-92
		EP-A-	0466200	15-01-92
		WO-A-	8900557	26-01-89
		HU-B-	208947	28-02-94
		JP-T-	2504269	06-12-90
		US-A-	5198208	30-03-93

EP-A-0434345	26-06-91	AU-B-	625529	16-07-92
		AU-A-	6704390	27-06-91
		JP-A-	4120065	21-04-92

EP-A-0434346	26-06-91	AU-A-	6709390	27-06-91
		JP-A-	4120066	21-04-92

EP-A-0448191	25-09-91	DE-A-	4009119	26-09-91
		AU-B-	647091	17-03-94
		AU-A-	7361091	19-09-91
		NZ-A-	237461	23-12-93

EP-A-0485045	13-05-92	DE-A-	4035760	14-05-92
		AU-A-	8772691	14-05-92
		CA-A-	2055093	09-05-92
		JP-A-	4288063	13-10-92
		US-A-	5277895	11-01-94

EP-A-0512661	11-11-92	DE-A-	4115789	12-11-92

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 94/01376

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0512661		AU-A- 1613992	12-11-92
		JP-A- 5214096	24-08-93
WO-A-9324469	09-12-93	DE-A- 4218744	09-12-93

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inter ☐ nales Aktenzeichen
PCT/EP 94/01376

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 5 C07D257/02 A61K49/00 A61K49/04

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 5 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP,A,0 255 471 (SCHERING AG) 3. Februar 1988 *Insgesamt: beispiele 2,6,1113,17*	1-6
A	EP,A,0 292 689 (E.R. SQUIBB & SONS, INC) 30. November 1988 *Seite 27-31: Ansprüche*	1-6
A	EP,A,0 299 795 (NYCOMED AS) 18. Januar 1989 *Seite 32-38: beispiele 22-38* *Seite 40-42: Ansprüche*	1-6
A	EP,A,0 434 345 (E.R. SQUIBB & SONS, INC) 26. Juni 1991 *Insgesamt*	1-6

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

16. August 1994

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

24. 08. 94

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Luyten, H

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inter nales Aktenzeichen

PCT/EP 94/01376

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
-----------	--	--------------------

A	EP,A,0 434 346 (E.R. SQUIBB & SONS, INC) 26. Juni 1991 *Insgesamt*	1-6
---	--	-----

A	EP,A,0 448 191 (SCHERING AG) 25. September 1991 *Insgesamt*	1-6
---	--	-----

A	EP,A,0 485 045 (SCHERING AG) 13. Mai 1992 *Seite 37-40: Ansprüche*	1-6
---	---	-----

A	EP,A,0 512 661 (SCHERING AG) 11. November 1992 *Seite 25-28: Ansprüche*	1-6
---	--	-----

P,A	WO,A,93 24469 (SCHERING AG) 9. Dezember 1993 *Seite 26-29: Ansprüche*	1-6
-----	--	-----

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Intern: ☒ als Aktenzeichen

PCT/EP 94/01376

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-0255471	03-02-88	DE-A- 3625417	11-02-88
		AU-B- 604249	13-12-90
		AU-A- 7621787	04-02-88
		DE-A- 3781620	15-10-92
		ES-T- 2052599	16-07-94
		JP-A- 63041468	22-02-88
EP-A-0292689	30-11-88	US-A- 4885363	05-12-89
		CA-A- 1296715	03-03-92
		JP-A- 1052764	28-02-89
EP-A-0299795	18-01-89	AU-A- 1998088	13-02-89
		AU-B- 640263	19-08-93
		AU-A- 8343191	07-11-91
		DE-A- 3869251	23-04-92
		EP-A- 0466200	15-01-92
		WO-A- 8900557	26-01-89
		HU-B- 208947	28-02-94
		JP-T- 2504269	06-12-90
		US-A- 5198208	30-03-93
EP-A-0434345	26-06-91	AU-B- 625529	16-07-92
		AU-A- 6704390	27-06-91
		JP-A- 4120065	21-04-92
EP-A-0434346	26-06-91	AU-A- 6709390	27-06-91
		JP-A- 4120066	21-04-92
EP-A-0448191	25-09-91	DE-A- 4009119	26-09-91
		AU-B- 647091	17-03-94
		AU-A- 7361091	19-09-91
		NZ-A- 237461	23-12-93
EP-A-0485045	13-05-92	DE-A- 4035760	14-05-92
		AU-A- 8772691	14-05-92
		CA-A- 2055093	09-05-92
		JP-A- 4288063	13-10-92
		US-A- 5277895	11-01-94
EP-A-0512661	11-11-92	DE-A- 4115789	12-11-92

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 94/01376

Im Recherchenbericht
angeführtes Patentdokument

Datum der
Veröffentlichung

Mitglied(er) der
Patentfamilie

Datum der
Veröffentlichung

EP-A-0512661

AU-A- 1613992
JP-A- 5214096

12-11-92
24-08-93

WO-A-9324469

09-12-93

DE-A- 4218744

09-12-93